

UNTERSUCHUNGEN ZUR POLYZOOSPERMIE BEIM MENSCHEN
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES AKROSO-
MALEN PENETRATIONSSENZYMS AKROSIN

Georg Johann S c h m i d t



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. Otto Braun-Falco

UNTERSUCHUNGEN ZUR POLYZOOSPERMIE BEIM MENSCHEN
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES AKROSOMALEN
PENETRATIONSSENZYMS AKROSIN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Georg Johann Schmidt

aus
Eschenbach i.d. Opf.

1986

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. W.-B. Schill

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. h.c. O.Braun-Falco

Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung:

22. 05. 1986

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A. EINLEITUNG	1
B. LITERATURÜBERSICHT	5
I. Polyzoospermie	5
1) Definition und Standardkriterien	5
2) Häufigkeit	12
a) Infertile Gruppe	12
b) Gruppe mit erwiesener Zeugungsfähigkeit	19
II. Akrosin	22
1) Akrosom und akrosomale Penetrationsenzyme	22
a) Hyaluronidase	23
b) Corona-penetrating-enzyme	23
c) Akrosin	23
2) Globozoospermie	26
3) Kapazitation	27
a) Inaktivierung des Dekapazitationsfaktors	28
b) Ablösung des Akrosin-Inhibitors	28
c) Stoffwechsel kapazitierter Spermatozoen	29
4) Akrosom-Reaktion	31

	Seite
5) Biologische Funktion des Akrosins	33
a) Zona-pellucida-Penetration	33
b) Polyspermie-Block	33
c) Zervixmukus-Penetration	34
d) Stimulation der Spermatozoenmigration	34
6) Akrosin-Hemmstoffe	35
a) Regulation der Akrosinaktivität	35
b) Beteiligung am Kapazitationsproze	35
c) Schutz vor der proteolytischen Wirkung des freien Akrosins	36
7) Quantitative Bestimmung der Akrosinaktivität	37
a) Freies Akrosin ohne Proenzymanteil	37
b) Gesamtakrosinaktivität	37
C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	39
I. Patientengut	39
1) Polyzoospermiepatienten	39
2) Normozoospermiepatienten (Kontrollkollektiv)	40
II. Untersuchungsmethoden	41
1) Samenanalyse	41

2) Zeitplan der klinischen Untersuchungen und Einteilung der Patientengruppen	42
a) Polyzoospermiepatienten	42
b) Patienten mit Normozoospermie	44
3) Hormonanalysen mittels Radioimmunoassay (RIA)	45
4) Quantitative Akrosinbestimmung	46
a) Aktives Akrosin ohne Proenzymanteil	46
b) Gesamtakrosinaktivität der Spermatozoen (Aktives Akrosin und Proakrosin)	47
c) Proakrosin	49
5) Statistische Auswertung	50

III. Ergebnisse 51

1) Klinische und anamnestische Befunde	51
a) Polyzoospermiepatienten	51
b) Patienten mit Normozoospermie	54
2) Spermatologische Parameter	54
3) Hormonbestimmungen im Blutserum	57
4) Initialfruktose im Seminalplasma	58
5) Akrosinaktivität der Spermatozoen	59
a) Abhängigkeit von der Spermatozoendichte	59
b) Reproduzierbarkeit der Aktivitätsmessungen	65

	Seite
c) Abhängigkeit von der sexuellen Karenz	67
6) Fertilität bei Polyzoospermie	71
a) Gravidität	71
b) Habituelle Aborte	71
c) Lebendgeburten	72
7) Fertilität bei Normozoospermie	75
a) Gravidität	75
b) Aborte	75
c) Lebendgeburten	75
8) Fertilitätsvergleich zwischen Normozoospermie und Polyzoospermie	76
D. DISKUSSION	77
I. Polyzoospermie	77
1) Spermatologische Parameter	77
a) Häufigkeit des Vorkommens erhöhter Spermatozoen- konzentrationen	77
b) Klinische und anamnestische Befunde	77
c) Spermogramm-Befunde	79
d) Hormonbestimmungen im Blutserum	84
e) Initialfruktose im Seminalplasma	86
2) Fertilität	90
a) Gravidität	90
b) Fehlgeburten und habituelle Aborte	91

	Seite
II. Das Akrosin-Akrosininhibitor-System	95
III. Das funktionell defekte Akrosom und seine ätiopathogenetische Bedeutung für die In- fertilität bei Polyzoospermie	98
E. ZUSAMMENFASSUNG	105
F. LITERATURVERZEICHNIS	109
Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	VI

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ADH	Alkoholdehydrogenase
BAEE	N-Benzoyl-L-arginin-äthylester
CPE	Corona-penetrating-enzyme
d	Tag(e)
DF	Dekapazitationsfaktor
DNS	Desoxyribonucleinsäure
Ges.-Ej.	Gesamtejakulat
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
h	Stunde(n)
HUSI	Proteinase-Inhibitor aus menschlichem Seminalplasma (HUmAn-Seminalplasma-Inhibitor)
K	Karenz
K.A.	Keine Angabe
LH	Luteinisierendes Hormon
mU	Millieinheiten
N	Anzahl
NAD	Nikotinamid-adenindinucleotid
Ö	Östradiol
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PRL	Prolaktin
RIA	Radioimmunoassay
SD	Standardabweichung
SEM	Mittlerer Fehler des Mittelwerts
Sp.	Spermatozoen
T	Testosteron
$\tilde{x}$	Medianwert (mittlerer Wert der Rangliste)
$\bar{x}$	Mittelwert (arithmetisches Mittel)

A. EINLEITUNG

Der spermatologische Befund der Polyzoospermie beim Mann wird seit 1970 in zunehmendem Maße mit männlicher Sub- bzw. Infertilität und einer erhöhten Fehlgeburtenrate in Verbindung gebracht (16,17,43). Zuvor war erstmals von veterinärmedizinischer Seite darauf hingewiesen worden, daß eine abnorme Zunahme der Spermatozoenzahl beim Bullen zu einer Beeinträchtigung der Zeugungsfähigkeit führen kann (27). Die Polyzoospermie wurde jedoch nicht allgemein als eigenes Krankheitsbild akzeptiert (88, 95). Während für die Oligozoospermie, die durch eine quantitative und qualitative Minderung der Spermatozoenzahl gekennzeichnet ist, zahlreiche Ursachen bekannt sind, ergaben sich für die Ätiologie der Polyzoospermie bisher nur wenig Anhaltspunkte:

1. Das Phänomen der beobachteten funktionellen Minderwertigkeit der Spermatozoen kann nicht durch das Spermiozytogramm erklärt werden; fast alle Autoren fanden bei Patienten mit Polyzoospermie mehr als 70% zytomorphologisch unauffällige Spermatozoen (z.B. 17,26,55,104).

Es gibt allerdings Hinweise auf das gehäufte Vorkommen einer verringerten Motilität der Spermatozoen bei Polyzoospermie (55,95,104).

2. Pathogenetisch von Bedeutung könnten die Ergebnisse einer mit Hilfe der Ultraviolett-Mikrospektrophotometrie (49) durchgeführten Analyse der Spermatozoen-DNS bei Polyzoospermiepatienten sein.

Im Vergleich zu Männern mit Normozoospermie wurden bei Polyzoospermiepatienten, deren Ehefrauen eine erhöhte Abortrate aufwiesen, deutlich verminderte DNS-Werte gefunden (50).

Ein hoher Prozentsatz von Polyzoospermiepatienten mit überwiegend normaler Morphologie und Motilität der Spermatozoen wies eine erniedrigte Spermatozoen-DNS auf (39). Auch die impulszytrophotometrische Analyse der Spermatozoen-DNS bei Polyzoospermie ergab gegenüber einer normozoospermen Kontroll-

gruppe den eindeutigen Hinweis auf eine erhöhte Rate defekter Spermatozoen (104).

3. Die biochemische Bestimmung der Initialfruktose im Seminalplasma von Polyzoospermiepatienten erbrachte generell einen Zusammenhang zwischen erhöhter Spermatozoenzahl und erniedrigtem Fruktosegehalt (z.B. 4,39,88,96,104).

Unter Zugrundelegung einer Spermatozoenkonzentration > 250 Mill.Sp./ml wurde bei 13,3% (26) bis 35,5% (88) der Patienten mit Polyzoospermie ein erniedrigter Fruktosewert ($< 1,2$ mg/ml) gemessen.

4. Die Analyse der intraakrosomalen Enzymausstattung menschlicher Spermatozoen ergab, daß drei Penetrationsenzyme (CPE, Hyaluronidase und Akrosin) für das Durchdringen der verschiedenen Eihüllen beim Befruchtungsvorgang von Bedeutung sind. Die Bestimmung der Akrosinaktivität menschlicher Spermatozoen ergab eine Abhängigkeit der Höhe der Enzymaktivität von der Spermatozoenkonzentration (6,28,59,90).

Vorläufige Untersuchungen von Schill (71) an zwei Patienten mit Polyzoospermie zeigten, daß die Akrosinaktivität der Spermatozoen gegenüber Spermatozoen aus normalen Ejakulaten deutlich erniedrigt war (Tab.1).

Diese Einzelbeobachtungen lassen jedoch keine allgemeingültigen Schlüsse auf eine mögliche Ursache der Sub- oder Infertilität bei Polyzoospermie zu.

Tab. 1 Akrosinaktivität in Abhängigkeit von der Spermatozoenkonzentration (71)

Spermatolog. Parameter	Polyzoosp.	Normozoosp.	Oligozoosp.
Sp.-Konzentr. (Mill./ml)	> 250	40 - 250	< 40
Akrosinaktiv. (mU/Mill.Sp.)	0,38	0,75	1,06*

* $p < 0,0005$ bei Vergleich mit Normozoospermie

5. Die Bestimmung der Gesamtspermatozoenzahl im Ejakulat von Polyzoospermiepatienten ergab eine deutliche Erhöhung der Spermatozoenzahlen nach verlängerter sexueller Karenzzeit. Während die Gesamtzahl der Spermatozoen bei Normozoospermie nach 1-bzw. 5-tägiger Karenz weitgehend konstant war, erhöhte sich die Gesamtspermatozoenzahl bei Polyzoospermie in demselben Intervall noch einmal signifikant (118).

Diese Ergebnisse könnten auf eine Störung des "release mechanism" der Spermatozoen hinweisen, wodurch es bei Polyzoospermie durch die verzögerte Freisetzung der reifen Samenzellen aus den Nebenhoden zur vorzeitigen Alterung der Spermatozoen kommen könnte.

In der Mehrzahl der Veröffentlichungen über Polyzoospermie werden unterschiedliche Termini verwendet, um den Befund einer erhöhten Spermatozoenzahl bzw. -konzentration zu beschreiben. Eine klare Festlegung der oberen Grenzwerte für das Symptom Normozoospermie wird vielfach nicht getroffen.

Es ist daher häufig nicht möglich, die Übereinstimmung oder Diskrepanz der Untersuchungsergebnisse eindeutig zu beurteilen.

In dieser Untersuchung sollten deshalb die Ergebnisse verschiedener Polyzoospermiepatienten unter Zugrundelegung einheitlicher Kriterien gegenübergestellt und mit den Ergebnissen einer eigenen Untersuchung von Polyzoospermiepatienten verglichen werden.

Weiterhin sollte geprüft werden, inwieweit die erhöhte Spermatozoenkonzentration bei Polyzoospermie mit der Höhe der Akrosinaktivität interferiert.

Bei einer größeren Gruppe von Polyzoospermiepatienten wurden daher Spermatozoen und Seminalplasma mit Hilfe physikalischer, biochemischer und radioimmunologischer Methoden untersucht und mit den Untersuchungsergebnissen bei einer Gruppe von Normozoospermiepatienten verglichen. Besondere Berücksichtigung fand dabei das akrosomale Penetrationsenzym Akrosin.

In einem Fertilitätsvergleich zwischen Polyzoospermie und Normo-

zoospermie wurden schließlich die Schwangerschaftsraten bei den Ehefrauen der Patienten in Relation zu den aufgetretenen Fehlgeburten gegenübergestellt.

Ziel der vorliegenden Studie war es, Hinweise darüber zu erhalten, ob für die beobachtete Sub- bzw. Infertilität bei Polyzospermie von einem multi-faktoriellen Geschehen auszugehen ist (104), oder ob sich beim Vergleich mit einem Kontrollkollektiv eine ätiopathogenetisch bedeutsame Störung finden läßt, die bei allen Polyzospermiepatienten einheitlich vorkommt und Ursache für einen funktionellen Defekt der Spermatozoen bei Polyzospermie sein könnte.

B. LITERATURÜBERSICHT

I. Polyzoospermie

1) Definition und Standardkriterien

Deutlichen Erhöhungen der Spermatozoenzahlen als pathologisches Symptom ist innerhalb der Humanmedizin erst 1957 von MCLEOD und GOLD (43) Beachtung geschenkt worden ("High sperm counts"). Sie wiesen in einer Gruppe mit habituellen Aborten (≥ 3 Fehlgeburten, keine Lebendgeburt) signifikant höhere Spermatozoenzahlen nach als in einer fertilen Vergleichsgruppe (≥ 3 Lebendgeburten, kein Abort).

Im deutschsprachigen Raum war es DOEPFMER (16,17), der 1962 die Bedeutung der Polyzoospermie als Ursache einer männlichen Infertilität und gehäufter Aborte zur Diskussion stellte. Seine Definition der über die Norm erhöhten Spermatozoenzahl unterscheidet zwischen absoluter Polyspermie (Spermatozoendichte >250 (300) Mill.Sp./ml bei einem Ejakulatvolumen von 2.5 - 6.0 ml, oder Spermatozoenzahl >800 Mill.Sp./Ges.Ej.) und relativer Polyspermie (Spermatozoendichte >250 (300) Mill.Sp./ml bei einem Volumen <2.0 - 2.5 ml).

Bereits 1953 hatte JOEL (36) eine Spermatozoenzahl von >120 Mill.Sp./ml als Hyperspermie klassifiziert - jedoch erst 1966 eingeräumt, daß die Hyperspermie ein ätiologischer Faktor für Fehlgeburten und Infertilität sein könnte (37).

MCLEOD, DOEPFMER und JOEL verwendeten zu Beschreibung sehr hoher Spermatozoenkonzentrationen keine einheitlichen und eindeutigen Bezeichnungen ("High sperm counts", "Polyspermie", "Hyperspermie").

Der Begriff Polyspermie, der bis 1970 in der Mehrzahl der Veröffentlichungen verwendet wurde (Tab.2), kann zu Mißverständnissen führen, da er in verschiedenen Fachdisziplinen eine unterschiedliche Bedeutung hat:

- a) In der Biologie versteht man unter Polyspermie die Penetration von mehreren Spermatozoen in eine einzige Eizelle (z.B.

bei Amphibien).

- b) In der Urologie wird die Spermatorrhoe auch als Polyspermie bezeichnet (Absondern von Sekreten der akzessorischen Geschlechtsdrüsen, ohne geschlechtliche Erregung).
- c) In der Andrologie geht der Begriff Polyzoospermie ursprünglich auf veterinärmedizinische Untersuchungen zurück. GÖTZE (27) fand bei Bullen mit erhöhten Spermatozoenzahlen Zeugungsunfähigkeit. Der Autor diskutiert als mögliche Ursache, daß durch die Vielzahl der Spermatozoen die Corona radiata der Eizelle rasch und vollständig aufgelöst werden soll, so daß mehrere Spermatozoen in das Protoplasma der Eizelle eindringen können; dadurch wird entweder die Befruchtung verhindert, oder die Entwicklung der befruchteten Eizelle gestört.

Der von JOEL vorgeschlagene Begriff Hyperspermie vermeidet zwar derartige Mißverständnisse, die geforderte Eindeutigkeit der Beschreibung einer erhöhten Spermatozoenkonzentration wird damit aber ebensowenig erreicht:

- a) In der Andrologie bezeichnet man mit Hyperspermie den Befund einer, über das normale Volumen von 2 - 6 ml hinausgehenden Ejakulatmenge (18).
- b) Die Vorsilbe hyper-(gr.) wird im medizinischen und biologischen Bereich meist in Verbindung mit der Funktion oder dem Zustand eines Organs, einer Drüse oder eines Zellverbandes gebraucht. So beschreibt der Begriff Hypertrophie einen (durch Wachstum vergrößerten) Zustand, Hypersekretion eine (vermehrte) Funktion.

Der Begriff Hyperspermie soll im genannten Zusammenhang jedoch weder einen Zustand im Sinne von vergrößerten Spermatozoen, noch eine Überfunktion dieser Zellen im Hinblick auf eine verbesserte Fertilität beschreiben.

Bei der Definition einer pathologisch vermehrten Spermatozoenzahl müssen nicht nur bereits bestehende Begriffsbestimmungen berücksichtigt werden, ebenso wichtig ist die Festlegung verbindlicher Normwerte, denn, wie aus Tab. 2 ersichtlich reichen

die unteren Grenzwerte für eine über die Norm erhöhte Spermatozoenzahl bei verschiedenen Autoren von >120 Mill.Sp./ml bis >250 (300) Mill.Sp./ml.

Tab. 2 Aufstellung verschiedener Definitionen, die eine erhöhte Spermatozoenzahl bzw. -konzentration beschreiben. Reihenfolge nach dem Zeitpunkt der Veröffentlichung

Referenz/ Autor	Jahr der Veröffent- lichung	Begriff/Terminus	Ejakulat- vol. (ml)	Mill.Sp./ml	Mill.Sp./ Ges.-Ej.
JOEL (36)	1953	Hyperspermia		> 120	
MCLEOD (43)	1957	High Sperm Counts		≥ 200	
DOEPFMER (16,17)	1962	abs. Polyspermie	> 2,5-6,0	> 250(300)	> 800
		rel. Polyspermie	< 2,0-2,5	> 250(300)	
NIENDORF (55)	1964	Polyspermie		≥ 250	> 800
ZIMMERMANN (117)	1965	abs. Polyspermie	≥ 2,5-6,0	> 250(300)	> 800
		rel. Polyspermie	< 2,0-2,5	> 250(300)	
JOEL (37)	1966	Hyperspermia	≥ 2,0-3,0	> 120	
		Ist degree		> 120-200	
		IIInd degree		> 200-250	
		IIIrd degree		> 250	
SILLO-SEIDL (95)	1967	Hyperspermie		> 250 (= Zahl der bewegl. Sp.)	
HORNSTEIN (35)	1968	abs. Polyspermie	≥ 2,0	> 250	> 800
		rel. Polyspermie	< 2,0	> 250	> 800
		abs.u.rel.Polysp.	< 2,0		> 800
LÜBKE (45)	1968	abs. Polyspermie			>1000
		rel. Polyspermie		> 250	
ELIASSEN (18)	1970	Polyzoospermie		> 250	
RÄTZ (60)	1970	abs. Polyzoospermie			>800
		rel. Polyzoospermie	<2,0-2,5	> 250	
REHAN (62)	1975	Polyzoospermy		> 250	>800
SOBRERO u. REHAN (97)	1975	Polyzoospermia		> 250	
WINKLER (107)	1978	Polyspermie		> 300	
LUDVIK (44)	1979	Polyzoospermie		> 300(250)	

Referenz/ Autor	Jahr der Veröffent- lichung	Begriff/Terminus	Ejakulat- vol. (ml)	Mill.Sp./ml	Mill.Sp./ Ges.-Ej.
AMELAR (81)	1979	Polyzoospermia		> 250	
SINGER (96)	1979	Polyspermia		> 200	
BARNEA (4)	1980	Polyspermia			> 600
HEITE (31)	1980	Hyperzoospermie Grad I Grad II Grad III		> 150-200 > 200-250 > 250	
HOMMONAI (33)	1980	Mild Polyzoospermia Severe		> 200-300 > 300	
EL-BAYOUMI (6)	1981	Polyzoospermia	> 2,0	> 250	
SCHIRREN (88)	1982	sog. Polyzoospermie sive Hyperszoosp.		> 250	
MORTIMER (53)	1982	Polyzoospermia		> 200	
GLEZERMAN (26)	1982	Polyzoospermia	> 1,5	> 250	
VOGT (104)	1984	Polyzoospermie		> 250	

Polyzoospermie	= >250 Mill. Sp./ml
Asthenozoospermie	= herabgesetzte Motilität (<60%)
Teratozoospermie	= >40% abnormale Spermatozoen
sexuelle Karenz	= 5 Tage

Die Festlegung eines möglichst einheitlichen Zeitpunkts für die spermatologische Untersuchung erwies sich im Hinblick auf die Diagnose einer Polyzoospermie als sehr bedeutungsvoll. Untersuchungen zur sexuellen Karenzzeit ergaben einen kontinuierlichen Anstieg der Spermatozoenzahlen mit zunehmender Karenz (42,56,88).

MCLEOD (42) und SCHIRREN (88) beobachteten das Maximum der Spermatozoenkonzentration um den 10. Karenztag, danach war kein weiterer Anstieg festzustellen.

Mitteilungen von erhöhten Spermatozoenzahlen sind daher ohne Angabe der Karenzzeit nicht vergleichbar.

Keine Aussage wurde allerdings getroffen über die Bewertung von sehr großen Spermatozoenzahlen im Gesamtejakulat.

DOEPFNER (16), NIENDORF (55), HORNSTEIN (35) u.a. (Tab.2) sprechen auch dann von einer Polyzoospermie, wenn die Zahl der reifen Samenzellen 800 Mill.Sp. im Gesamtejakulat überschreitet.

Ebenso fehlt die Angabe von Standardkriterien für die Diagnosestellung.

SCHIRREN (88) berichtet, daß 30 von 169 Patienten, bei denen die Erstuntersuchung eine Polyzoospermie ergeben hatte, in der Kontrolluntersuchung eine Spermatozoendichte < 200 Mill.Sp./ml aufwiesen, in weiteren 20 Fällen wurde bei der gleichen sexuellen Karenz eine Konzentration zwischen 200 und 250 Mill.Sp./ml festgestellt.

SCHIRREN leitet daraus die Schlußfolgerung ab, daß die Diagnose einer Polyzoospermie grundsätzlich erst nach einer wiederholten Untersuchung gestellt werden sollte.

2) Häufigkeit

a) Infertile Gruppe

In einer Reihe von andrologischen Studien findet sich der Hinweis auf eine über die Norm erhöhte Spermatozoenzahl. Eine exakte Diagnose wird allerdings durch die unterschiedliche Beurteilung physikalischer und mikroskopischer Spermiogrammbefunde und durch die unterschiedliche Gewichtung ihrer Wertigkeit für die Fertilitätsforschung erschwert. So stellt SCHIRREN (88) fest, "daß die Polyzoospermie nicht zu sehr überbewertet werden sollte".

Die Literaturangaben bezüglich der Häufigkeit einer Polyzoospermie schwanken zwischen 0,9 und 10%, vereinzelt werden sogar höhere Zahlen genannt.

Das seltene Vorkommen ist möglicherweise damit zu erklären, daß der Vielzahl von Spermatozoen im Gegensatz zur Oligozoospermie nur zögernd eine pathologische Bedeutung zuerkannt wird. So stellt ZIMMERMANN (117) fest: "Teils werden Polyzoospermien überhaupt nicht beobachtet, teils aber auch nicht beachtet." Die Hauptursache für die zum Teil doch erheblichen Unterschiede ist jedoch bei den Definitionen der einzelnen Autoren zu suchen. Da in der Regel weder Normengrenzen noch Standardkriterien übereinstimmen (Tab.2), sind auch die Ergebnisse der Untersuchungen (Tab.4) nicht vergleichbar.

JOEL (38) ermittelte z.B. unter 3000 Patienten eine "Hyperspermie" - rate von 14,4% (Hyperspermie I. bis III. Grades), während SCHIRREN (88) nur bei 3,2% der von ihm untersuchten 5281 Patienten eine "Polyzoospermie" diagnostizierte. Legte man diesen Zahlen eine einheitliche Konzentration von $> 200 \text{ Mill.Sp./ml}$ zu Grunde, reduziert sich die Diskrepanz drastisch. JOEL fand noch 227 Patienten gleich 7,6%, die diese Bedingung erfüllten, und SCHIRREN teilte mit, daß er in 304 Fällen gleich 5,8% eine Überschreitung dieses Grenzwertes beobachtet habe.

Vergleicht man weiterhin die Angaben der beiden Autoren für den

Bereich 200 - 250 Mill.Sp./ml, so findet man bei JOEL eine prozentuale Häufigkeit von 2,9%, bei SCHIRREN von 2,6%, also praktisch ein übereinstimmendes Ergebnis.

Tab. 4 Absolute und prozentuale Häufigkeit einer Polyzoospermie bei Patienten, die wegen unerfüllten Kinderwunsches die Fertilitätssprechstunde aufsuchten. Unterschiedliche Definition einer über die Norm erhöhten Spermatozoenzahl (s. Tab.2)

Autor	Pat.- zahl	Polyzoosp.- Pat.	Rate %	Karenz d
DOEPFMER (17)	1102	29	2,6	3-7
GLEZERMAN (26)	1374	59	4,3	3-6
JOEL (38)*	3000	432	14,4	k.A.
HORNSTEIN (35)	600	30	5,0	3-6
MCLEOD (41)	800	64	8,0	k.A.
LÜBKE (45)	225	11	4,9	3-5
MORTIMER (53)	1801	144	8,0	3
RÄTZ (60)	1009	30	3,0	k.A.
SCHIRREN (88)**	5281	169	3,2	4-7
SINGER (96)	600	30	5,0	4
SILLO-SEIDL (95)	687	19	2,8	k.A.
ZIMMERMANN (117)	1500	62	4,1	k.A.
* Hyperspermie I. Grades		205	6,83	
II. "		88	2,93	
III. "		139	4,63	
** Spermatozoenkonzentration >200 Mill.Sp./ml		304	5,8	

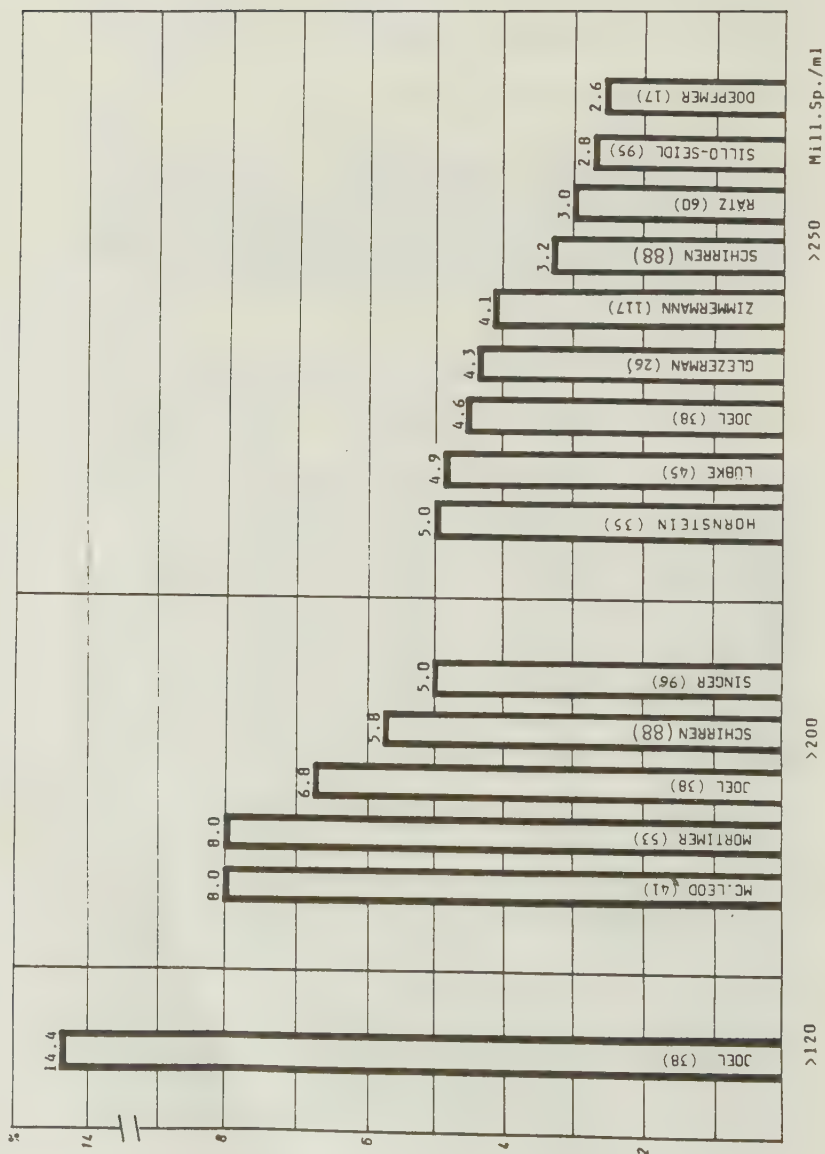


Abb. 1 Histogramm zu Tab. 4

Die Tatsache, daß unter einheitlichen Definitionen und Auswahlkriterien (z.B. Sperma volumen oder Karenzzeit) die Mehrzahl der Autoren nahezu identische Polyzoospermiehäufigkeiten beobachten, wird an Hand der Tab.5 nochmals verdeutlicht.

Auf Grund ausführlicher Autoren-Angaben zu den einzelnen Spermiogrammparametern konnten hier, entsprechend der vorgeschlagenen Definition einer Polyzoospermie, die reduzierten Häufigkeitsraten miteinander verglichen werden.

Tab. 5 Häufigkeit einer Polyzoospermie unter Zugrundelegung einheitlicher Kriterien bezüglich Spermatozoenkonzentration (>250 Mill.Sp./ml) bzw. Spermatozoenzahl im Gesamtejakulat (>800 Mill.Sp.) und Ejakulatvolumen (>2,0 ml)

Autor	Polyzoosp.	Rate
	Pat.	%
DOEPFMER (17)	26	2,4
HORNSTEIN (35)	27	4,5
JOEL (38)	139	4,6
MORTIMER (53)	64	3,6
RÄTZ (60)	25	2,5
SCHIRREN (88)	169	3,2
SILLO-SEIDL (95)	15	2,2
ZIMMERMANN (117)	51	3,4

Es ist anzunehmen, daß sich der Abstand zwischen den beiden Extremen 2,2% und 4,6% weiter verringern ließe, wenn noch andere Faktoren berücksichtigt werden könnten, denen ein Einfluß auf die Spermatozoenzahl und damit auf die mögliche Diagnosestellung einer Polyzoospermie zugeschrieben wird. So findet sich in der Literatur nicht selten der Hinweis auf erhebliche Schwankungen der individuellen Spermatozoenzahlen bei gleicher Karenzzeit

(17,35,88).

Oft muß festgestellt werden, daß, nachdem bei der Erstuntersuchung eine sehr hohe Spermatozoenzahl zur Diagnose Polyzoospermie geführt hatte, bei einer späteren Kontrolluntersuchung Werte unter 250 Mill.Sp./ml erhoben werden (88), oder "die Spermienwerte in den oberen oder selbst mittleren Normbereich absinken" (35).

Eine Angabe darüber, ob diese Fälle, bei denen das Ergebnis der Erstuntersuchung nicht reproduzierbar war, innerhalb der Studie weiterhin der Polyzoospermiegruppe zugeordnet blieben, fehlt in der Mehrzahl der Veröffentlichungen. Die Vergleichbarkeit der in Tab.5. aufgeführten Ergebnisse läßt sich daher nicht noch weiter verbessern.

Ein Indiz für den Einfluß wiederholt durchgeführter Untersuchungen auf die Inzidenzraten einer erhöhten Spermatozoenkonzentration bilden allerdings die bei DOEPFMER (17) und SCHIRREN (88) einerseits und bei HORNSTEIN (35) und JOEL (38) andererseits gefundenen Zahlen.

So bezieht z.B. DOEPFMER (17) nur Patienten in seine Untersuchung mit ein, bei denen bis 4-mal bei gleicher Karenzzeit stets Konzentrationen >200 Mill.Sp./ml gemessen werden konnten, und SCHIRREN (88) stellt die Diagnose Polyzoospermie grundsätzlich erst nach einer wiederholten Untersuchung mit reproduzierbaren Ergebnissen. Die prozentuale Häufigkeit einer Polyzoospermie wird hier mit 2,4 und 3,2% angegeben und liegt damit im unteren Bereich einer Werteskala (Abb.2.), die auch alle anderen Autoren-Angaben aus Tab.5 unter Zugrundelegung einheitlicher Kriterien berücksichtigt. HORNSTEIN (35), der bei 12 seiner Patienten 2 oder mehr Ejakulate untersuchte und sich dabei "von erheblichen Schwankungen der individuellen Spermienzahlen überzeugen" konnte, rechnet dagegen auch diejenigen Patienten, bei denen sich "die Grenze zwischen Normo- u. Polyspermie verwischt", weiterhin zur Fallgruppe mit Polyzoospermie, und JOEL (38) führte bezüglich der Spermatozoenkonzentration der von ihm untersuchten

POLYZOOSPERMIE

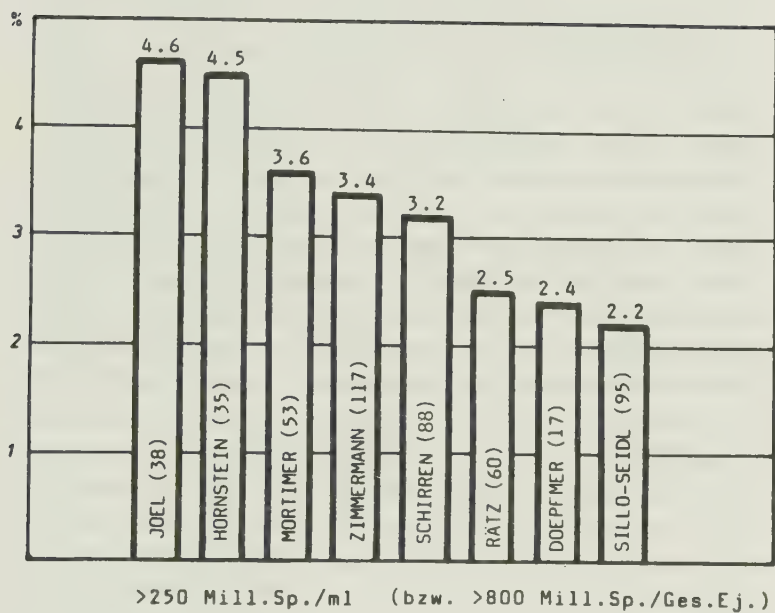


Abb. 2 Histogramm zu Tab. 5

Samenproben jeweils nur eine einzige Bestimmung durch.

Die Häufigkeitsraten werden hier mit 4,5 und 4,6% angegeben und liegen, weil die physiologischen Schwankungen der Spermatozoenzahlen bei ein und demselben Individuum nicht in das Untersuchungsergebnis mit einbezogen werden können, im obersten Bereich der Werteskala (eigene Untersuchungen siehe S. 77).

Der Vollständigkeit halber sei noch eine Studie von GLEZERMAN (26) erwähnt, der in seiner 1982 veröffentlichten Arbeit "Polyspermia": a definite pathologic entity" nur über Polyzoospermiefälle berichtet, die wiederholt untersucht worden waren und deren Spermatozoenkonzentration mindestens zweimal in Folge ≥ 250 Mill.Sp./ml betragen hatte, gleiche Standardkarenzzeit von 4-5 Tagen vorausgesetzt, Vol $> 1,5$ ml. Die relativ hohe Rate von 4,3% erklärt sich hier aus dem Ejakulatvolumen. GLEZERMAN bezieht auch Samenproben in die Studie mit ein, bei denen durch eine Hypospermie (Vol. $< 2,0$ ml) und damit durch ein Mißverhältnis zwischen Spermatozoenzahl und Seminalplasma eine Polyzoospermie nur vorgetäuscht wird.

b) Gruppe mit erwiesener Zeugungsfähigkeit

"Bei einer kritischen Würdigung der Ansichten verschiedener Autoren zu diesem Thema (Polyzoospermie) muß man mit Berechtigung die Autoren voneinander trennen, die gesunde Personen zur Grundlage ihrer Studien ausgewählt haben, im Gegensatz zu jenen Autoren, die kinderlos verheiratete Männer zur Bezugsgrundlage wählten. Eine wahllose Verschmelzung derartiger Gruppen muß zwangsläufig zu erheblichen Diskrepanzen führen" (88).

In der Regel berichten die zitierten Autoren über Patienten, die wegen unerfüllten Kinderwunsches die Fertilitätssprechstunde aufsuchten.

Somit ist meist eine bestimmte Vorauswahl getroffen, d.h. zur Untersuchung kommt lediglich eine Gruppe von sub- bzw. wahrscheinlich infertilen Männern. Interessant sind daher Veröffentlichungen bezüglich Probanden, die mit Sicherheit zeugungsfähig sind (Tab.6).

Wie für die infertile Gruppe bereits ausgeführt, haben die gefundenen Häufigkeitsschwankungen für das Auftreten des Befundes Polyzoospermie ihre hauptsächliche Ursache in unterschiedlichen Grenzwerten der Spermatozoenzahlen bei den einzelnen Autoren (>200 , >250 , >300 Mill.Sp./ml).

Weiterhin werden die angegebenen Häufigkeitsraten durch eine unterschiedliche Bewertung der Hypospermie, durch eine ungenügende Berücksichtigung physiologischer Schwankungen und durch mangelnde Angaben zur Reproduzierbarkeit der Ergebnisse beeinflusst. Lediglich bei DOEPFMER (17) und REHAN (62) finden sich hinsichtlich Untersuchungsbedingungen und Standardkriterien ausreichende Angaben, die eine Gegenüberstellung ihrer Ergebnisse unter einheitlichen Voraussetzungen erlaubt.

Obwohl die Raten für die Häufigkeit einer Polyzoospermie bei erwiesenermaßen fertilen Männern exakt übereinstimmen, lassen sich wegen der geringen Fallzahl bei DOEPFMER (1 Patient) keine allgemeingültigen Schlüsse ziehen.

Immerhin zeigt sich von der Tendenz her eine abnehmende Polyzoo-

Tab. 6 Häufigkeit einer Polyzoospermie bei Männern mit erwiesener Zeugungsfähigkeit-
unterschiedliche Begriffsbestimmungen und unterschiedliche Standardkriterien der Autoren
(s. Tab. 2)

Autor	Anzahl der untersuchten Personen	Polyzoosp.- Pat.	Rate %	Standardkriterien/ Besonderheiten
DOEPFMER (17)	114	1	0,9	Unter 114 Männern, die Väter von einem oder mehreren Kin- dern waren, konnte nur 1x eine absolute Polyzoospermie fest- gestellt werden (K 3-7d).
FREISCHEM (21)	100	4	4,0	100 Männer, die wegen unge- wollt kinderloser Ehe die Kli- nik aufsuchten, und bei deren Ehefrauen im Laufe der Behand- lung eine Schwangerschaft ein- trat. Untersuchung im nahen Bereich des Konzeptionszeit- punkts (K=5d).
HOMMONAI (33)	516	39 (17)	7,6* (3,3***)	Untersucht wurde eine fertile Gruppe von Männern innerhalb von drei Monaten, nachdem es bei den Ehefrauen zu einer Konzeption gekommen war (K=5d).
MCLEOD (41)	1000	100	10,0*	1000 verheiratete Männer, de- ren Frauen zum Zeitpunkt der Samenuntersuchung schwanger waren, 4,1% zum 1. Mal, 35% zum 2. Mal, 13% zum 3. Mal, 10% zum 4. Mal und öfter, (K < 3 bis > 14d).
REHAN (62)	1300	39 (15)	3,0* (1,2**)	Untersucht wurde eine Gruppe von Männern mit 2 oder mehr Kindern, bei denen im Anschluß an die Untersuchung eine Va- sektomie vorgenommen wurde (K 3-15d).
SOBRERO u. REHAN (97)	100	5 (3)	5,0* (3,0**)	Untersucht wurden 100 Männer aus der Prävasektomie-Gruppe (REHAN), deren Ehefrauen zum Zeitpunkt der Untersuchung er- neut schwanger waren (K3-15d).
STURDE (100)	100	2	2,0	"Ejakulatbefund bei jungen (gesunden) Männern" zwischen 18-27 Jahren. Alle Probanden waren unverheiratet, Kinder- wunsch bestand aus diesem Grund nicht (K 3-5d).

* > 200 Mill.Sp./ml

** > 250 Mill.sp./ml

*** > 300 Mill.Sp./ml

spermie-Häufigkeit in der Gruppe mit erwiesener Zeugungsfähigkeit. Dies heißt mit anderen Worten: Das Vorkommen des pathologischen Spermioigrammbefundes Polyzoospermie ist in der infertilen Gruppe häufiger als in der fertilen Vergleichsgruppe (vgl. Tab.5 und Tab.7).

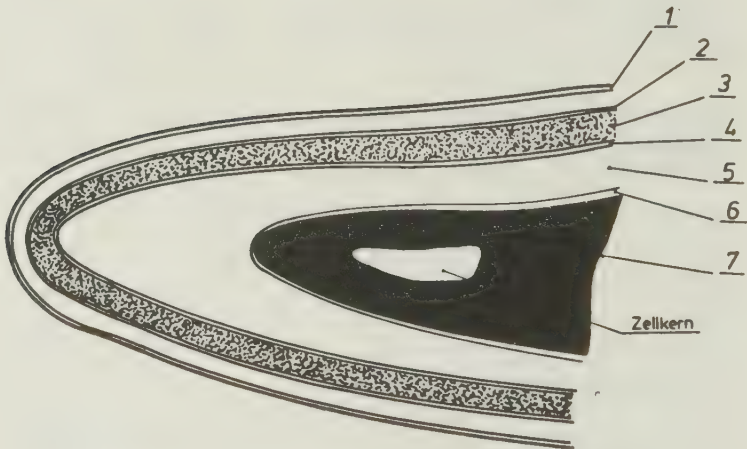
Tab. 7 Häufigkeit einer Polyzoospermie bei Männern mit erwiesener Zeugungsfähigkeit, einheitliche Spermaparameter entsprechend der in I.1. vorgeschlagenen Definition

Autor	Anzahl der untersucht. Personen	Polyzoop.- Pat.	Rate %	Karenz d
DOEPFMER (17)	114	1	0,9	3-5
REHAN (62)	1300	11	0.9	3-15

II. Akrosin

1) Akrosom und akrosomale Penetrationsenzyme

Der Zellkern menschlicher Spermatozoen wird an seinem anterioren Teil von der Kopfkappe, dem Akrosom bedeckt (Abb.3).



- | | | | | | |
|---|---------------------------------|---|---|---------------------------|---|
| 1 | Plasmamembran | - | 2 | äußere akrosomale Membran | - |
| 3 | enzymreicher akrosomaler Inhalt | - | 4 | innere akrosomale Membran | - |
| | Membran | - | 5 | subakrosomaler Raum | - |
| | | | 6 | Kernmembran | |
| 7 | Zytoplasma | | | | |

Abb. 3 Ultrastruktur des Akrosoms menschlicher Spermatozoen, nach SCHILL und WOLFF (81)

Dieses lysosomenähnliche Kompartiment, dessen innerste Schicht, die innere akrosomale Membran, der Kernmembran aufliegt und dessen äußere Membran, die äußere akrosomale Membran, von der Plasmamembran bedeckt wird, enthält, neben einer Reihe anderer hydrolytischer Enzyme, drei Penetrationsenzyme, die für die Durchdringung der verschiedenen Eihüllen beim Befruchtungsvorgang von Bedeutung sind (Abb.4.)

Es handelt sich um folgende Penetrationsenzyme:

- a) Die Hyaluronidase, die die Grundsubstanz des Bindegewebes (Hyaluronsäure) abbaut und durch den Aufschluß der Interzellularbrücken des Cumulus oophorus den Passageweg der Samenzellen durch die äußere Schicht der Eizelle eröffnet (48).
- b) Das "Corona-penetrating-enzyme", das den Strahlenkranz (Corona radiata) der Eizelle auflöst und so die Durchdringung der Spermatozoen durch die Corona radiata der Eizellen ermöglicht (111).
- c) Das Trypsin-ähnliche Enzym Akrosin, das durch seine proteolytischen Eigenschaften befähigt ist, die Glykoproteinstrukturen der Zona pellucida hydrolytisch aufzuspalten, so daß das Spermatozoon entlang der so entstandenen Spalträume diese Membran durchdringen kann (9,98).

Die Bedeutung des Akrosins als Schlüsselenzym der Zona-pellucida-Penetration wird dadurch unterstrichen, daß durch den Zusatz von synthetischen oder natürlichen Akrosin-Hemmstoffen die Befruchtung im Tierexperiment in vitro und in vivo verhindert werden kann (75,109,114,115,116).

1972 gelang es FRITZ und Mitarbeiter (22) sowie ZANEVELD und

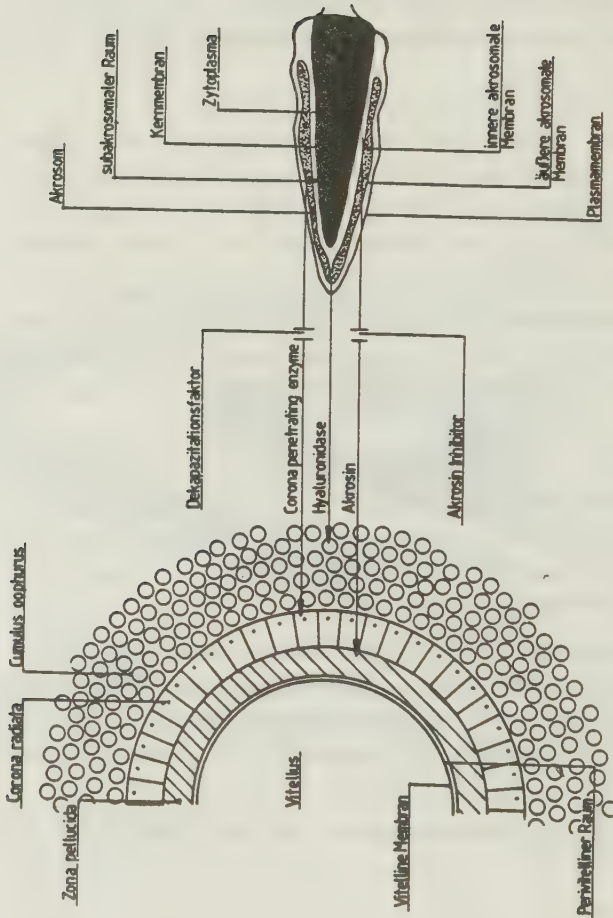


Abb. 4 Schematische Darstellung der akrosomalen Penetrationsenzyme, nach SCHILL (77)

Mitarbeiter (112), aus menschlichen Spermatozoen Akrosin in hochgereinigter Form zu isolieren und biochemisch zu charakterisieren.

SCHLEUNING und Mitarbeiter (93) konnten 1976 außerdem das Vorhandensein von Proakrosin in Humanspermatozoen nachweisen. Dies bedeutet, daß Akrosin zunächst als inaktive Vorstufe in den Spermatozoen vorliegt und erst im Rahmen einer Aktivierung zum enzymatisch wirksamen Enzym umgewandelt wird (75).

Untersuchungen zur Lokalisation des Enzyms ergaben (29,80,81), daß Akrosin oder Proakrosin im Bereich der inneren akrosomalen Membran gelegen ist und durch die äußere akrosomale Membran und die Plasmamembran nach außen abgeschirmt wird. Diese Membranen sind selektiv nur für wenige niedermolekulare Stoffe passierbar. Deshalb haben die im Seminalplasma vorkommenden Akrosin-Inhibitoren keine Möglichkeit, das im Akrosom gelegene Akrosin zu inaktivieren. Sie werden lediglich an den Oberflächenstrukturen des Akrosoms angelagert, um hier u.a. Schutzfunktionen auszuüben.

Kürzlich konnten allerdings TSCHESCHE und Mitarbeiter (102) einen intraakrosomal gelegenen niedermolekularen Akrosininhibitor beim Eber isolieren und charakterisieren, dem möglicherweise eine intraakrosomale Kontrollfunktion zukommt.

2) Globozoospermie

Die Notwendigkeit der im Akrosom lokalisierten Penetrationsenzyme für den Befruchtungsvorgang wird von klinischer Seite durch folgendes Phänomen unterstrichen:

Männer mit ausschließlich rundköpfigen Spermatozoen im Ejakulat sind infertil (7,13,31,32,79,108).

Dieses erstmals 1971 von SCHIRREN sen. und Mitarbeiter (92) beschriebene Krankheitsbild zeigt den morphologischen Befund von 100% Kugelkopfspermatozoen, denen, wahrscheinlich auf Grund einer genetisch bedingten Störung während der Spermatohistogenese, die Akrosomenkappen fehlen.

Mit Hilfe der Elektronenmikroskopie konnte nachgewiesen werden, daß in der Differenzierungsphase der Spermatogenese eine Mißbildung des Akrosoms auftritt, die zunächst zur Bildung eines freien, vom Zellkern unabhängigen Akrosoms führt.

Nach Abgabe der reifen Spermatiden aus dem Keimepithel bleibt das Akrosom in den Sertoli-Zellen zurück und wird aufgelöst. Das DNS-Material des Kerns nimmt daraufhin in Ermangelung eines formgebenden Akrosoms die kleinste Oberfläche in Form einer Kugel an (32).

Die biochemische Bestimmung der Akrosinaktivität der Kugelkopfspermatozoen ergab das völlige Fehlen dieses Penetrationsenzym (13,75,91,108).

Auch mit Hilfe der Gelatinolyse konnte bei keinem der Kugelkopfspermatozoen eine proteolytische Aktivität nachgewiesen werden (105).

3) Kapazitation

Spermatozoen sind post cohabitationem erst befruchtungsfähig, nachdem sie auf dem Weg von der Cervix zur Tube einen spezifischen Reifungsprozeß durchlaufen haben (7,31,112).

AUSTIN (2) und CHANG (11) berichteten 1951 unabhängig voneinander, daß bei Tierversuchen zum Zeitpunkt der Ovulation direkt in die Tube eingebrachte Spermatozoen zwar der äußeren Oberfläche der Eizelle anhaften, jedoch nicht in der Lage waren, die Eihüllen zu durchdringen. Wurden die Spermatozoen 6 - 8 Stunden vor der Ovulation in die Eileiter der betreffenden Tiere übertragen, so stieg der Prozentsatz der befruchteten Eizellen von 0 auf 78% an.

AUSTIN bezeichnete diesen Vorgang, der die Spermatozoen innerhalb des weiblichen Genitaltrakts schließlich befähigt, die verschiedenen Eihüllen (Cumulus oophorus, Corona radiata und Zona pellucida) zu durchdringen und damit die Verschmelzung mit der Eizelle einzuleiten, als Kapazitation.

Bei allen Säugetieren, die bisher untersucht werden konnten, wurde die Notwendigkeit des Kapazitationsvorgangs beschrieben. Die Kapazitation wird daher auch beim Menschen als Voraussetzung für die Befruchtungsfähigkeit der Spermatozoen postuliert, obwohl ein, entsprechend den tierexperimentellen Versuchen, direkter Nachweis hierfür fehlt (3).

Da sich bei der Gegenüberstellung von kapazitierten (befruchtungsfähigen) und nicht-kapazitierten (befruchtungsunfähigen) Spermatozoen weder licht- noch elektronenmikroskopisch morphologische Veränderungen nachweisen ließen (8), wird heute angenommen, daß der Kapazitationsprozeß auf biochemischen Reaktionen beruht.

a) Inaktivierung des Dekapazitationsfaktors

1972 gelang WILLIAMS (106) die Isolierung eines aus dem Seminalplasma stammenden Glykoproteins, das als Dekapazitationsfaktor (Molekulargewicht 115000-300000) bezeichnet wurde, da es kapazitierte Spermatozoen im Tierexperiment wieder befruchtungsunfähig machte.

ZANEVELD (110) konnte 1976 zeigen, daß der Dekapazitationsfaktor in vivo das "corona-penetrating-enzyme" hemmt, das an der Dispersion der Corona radiata beteiligt ist. Bereits 1970 war von ZANEVELD und WILLIAMS (111) darauf hingewiesen worden, daß der DF in vitro die Aktivität des CPE beeinträchtigt.

Über den genauen Mechanismus der Inaktivierung des DF während des Kapazitationsprozesses im weiblichen Genitaltrakt ist bisher nichts bekannt.

b) Ablösung des Akrosin - Inhibitors

Das Spermaplasma enthält eine Reihe von hoch- und niedermolekularen Proteinase-Inhibitoren. Der niedermolekulare Inhibitoranteil, der eine Soforthemmung des Akrosins bewirkt, setzt sich aus zwei definierten Trypsinhemmstoffen zusammen, dem Humanspermaplasma-Inhibitor I (HUSI I) und HUSI II (75).

Immunfluoreszenzoptische Untersuchungen beim Eber ergaben, daß sich der Akrosin-Inhibitor während des Ejakulationsvorgangs an das Akrosom anlagert und damit eine Schutzfunktion auf Spermatozoen und den männlichen Genitaltrakt gegenüber freigesetztem Akrosin ausübt (75).

Während des im Laufe der Uteruspassage stattfindenden Kapazitationsvorgangs wird der Akrosin-Inhibitor vom Akrosom abgelöst, wodurch die Zona-Penetration der Samenzelle durch die Akrosinwirkung ermöglicht wird.

Untersuchungen an Humansperma ergaben analoge Verhältnisse

beim Menschen (15).

c) Stoffwechsel kapazitierter Spermatozoen

Bei der Gegenüberstellung von kapazitierten und nicht-kapazitierten Spermatozoen konnten sowohl licht- als auch elektronenmikroskopisch keine morphologischen Veränderungen festgestellt werden (8).

Im Gegensatz dazu ist nach Ablösung des Dekapazitationsfaktors und des Akrosin-Inhibitors eine Stimulation des Stoffwechsels kapazitierter Spermatozoen beobachtet worden. So steigt der Sauerstoffverbrauch auf das 4-fache und es werden in zunehmendem Maße akrosomale Enzyme freigesetzt (7,112).

Eine verbesserte intrauterine Motilität der Spermatozoen wird unter anderem auf die kininfreisetzende Wirkung des Akrosins zurückgeführt (Abb.5).

Bei einigen Tierarten beobachtet man, nachdem die Spermatozoen den Kapazitationsprozeß durchlaufen haben, eine typische Veränderung in der Art der Vorwärtsbewegung der Spermatozoen (whiplash motion).

Dieser stimulierende Effekt auf die Spermatozoenmotilität unterbleibt durch Hemmung bzw. Inaktivierung der Kininogenase (75,82).

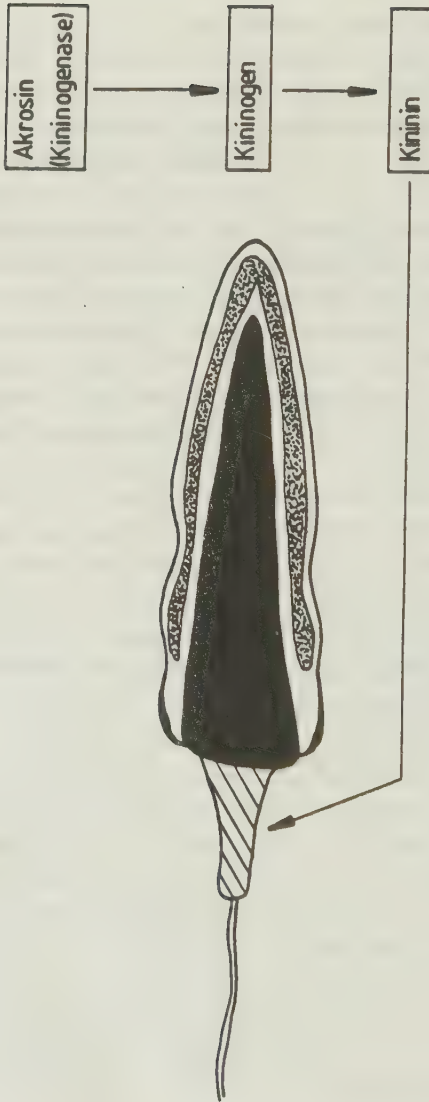


Abb. 5 Schema zur hypothetischen Funktion der stimulierenden Wirkung von Akrosin auf die Spermatozoenmotilität in utero, nach SCHILL (75)

4) Akrosom - Reaktion

Bei unmittelbarem Kontakt der kapazitierten Samenzelle mit der befruchtungsfähigen Eizelle kommt es zu elektronenmikroskopisch sichtbaren Strukturveränderungen im Bereich des apikalen Kopfteils des Spermatozoons. Diese sogenannte Akrosom-Reaktion (durch die der Kapazitationsprozeß beendet wird) besteht aus einer Fusion der äußeren akrosomalen Membran mit der Plasmamembran (die das gesamte Spermatozoon umhüllt). Durch Eröffnung (im Sinne einer multiplen Perforation) und fortschreitende Zerstörung der Zellmembran wird schließlich der enzymreiche Inhalt des Akrosoms freigesetzt. Die innere akrosomale Membran wird exponiert, und das dort lokalisierte Akrosin steht für die Penetration der Zona pellucida zur Verfügung (76).

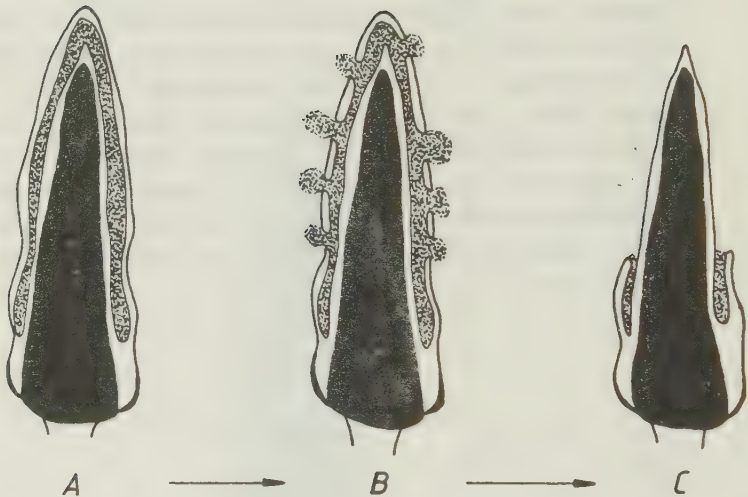


Abb. 6 Schematische Darstellung der Akrosom-Reaktion, nach FAWCETT (19)

- A = Intaktes Akrosom mit dem enzymreichen akrosomalen Inhalt
- B = Verschmelzung der Plasmamembran mit der äußeren akrosomalen Membran. Unter Ausbildung von Bläschen (Vesikulation) kommt es zum Austritt des akrosomalen Inhalts.
- C = Vollständiger Verlust der Plasmamembran in der vorderen Hälfte des Spermatozoenkopfes. Innere akrosomale Membran und Äquatorialsegment bleiben erhalten.

5) Biologische Funktion des Akrosins

a) Zona-pellucida-Penetration

Die Zona pellucida stellt für die Spermatozoen bei der Durchdringung der verschiedenen Eihüllen die letzte große Barriere dar. Untersuchungen haben gezeigt, daß die Penetration der Zona pellucida durch eine spezifische Proteinase ermöglicht wird, die im Akrosom der Spermatozoen lokalisiert ist (75). Es handelt sich um das bereits angesprochene Trypsin-ähnliche Enzym Akrosin, das auf Grund seiner hydrolytischen Eigenschaften befähigt ist, die kompakten Glykoproteinstrukturen der Zona pellucida zu eröffnen, so daß das Spermatozoon entlang der so entstandenen Spalträume die Membran durchdringen kann. Synthetische oder natürlicherweise vorkommende Akrosin-inhibitoren können im Tierversuch durch eine Hemmung der Zona-pellucida-Penetration in vitro und in vivo eine Befruchtung verhindern (11,99,110,114,115).

b) Polyspermie - Block

Die Zona pellucida stellt auch die Barriere dar gegen eine Polyspermie, also gegen die Befruchtung der Eizelle durch mehr als eine Samenzelle.

Sobald das erste Spermatozoon durch die proteolytische Wirkung seiner akrosomalen Akrosinausstattung eingedrungen ist, wird aus den sogenannten "cortical granules" der Eizelle eine Trypsin-ähnliche Proteinase in den perivitellinen Spalt freigesetzt, die zu einer Strukturveränderung der Zona pellucida führt (5,103).

Diskutiert wird die Abbaung oder Maskierung von Rezeptoren innerhalb der Zona pellucida, wodurch ein weiteres Eindringen von Spermatozoen in das Innere der Eizelle verhindert wird (65). Dieser Vorgang, der experimentell durch eine nunmehr

erschwerter Auflösung der Zona pellucida durch reduzierende Substanzen und Proteinasen nachgewiesen werden kann (112), wird Zonareaktion genannt.

Eine Beteiligung des Akrosin am Polyspermieblock und damit an der Zonareaktion ist wahrscheinlich (14,30).

c) Zervixmukus - Penetration

Durch den Zusatz von Trypsininhibitoren konnte in vitro eine signifikante Hemmung der Zervixmukus-Pentration durch Spermatozoen beobachtet werden. Diese Beobachtungen weisen auf die Beteiligung proteolytischer Enzyme bei der Durchdringung der Glykoproteinschicht des Zervixmukus hin (94).

NAKAMURA und Mitarbeiter (54) konnten zeigen, daß Akrosin die Viskosität von gereinigtem Zervixmukus signifikant herabsetzt. Es ist also denkbar, daß sogenannte Pionierspermatozoen (10) vor der Masse der übrigen Spermatozoen in den Zervixmukus eindringen und mit Hilfe der hydrolytischen Wirkung ihrer Kopfkappenenzyme Hohlräume eröffnen, durch die eine Zervixmukus-Penetration (für nachfolgende Spermatozoen) ermöglicht wird.

d) Stimulation der Spermatozoenmigration

Aus den im Spermaplasma und im Zervixmukus vorhandenen Kininogenen können durch Akrosin enzymatisch wirksame Kinine freigesetzt werden (57), die durch eine Begünstigung der qualitativen und quantitativen Spermatozoenmötilität (85) möglicherweise eine Stimulation der Spermatozoenmigration im weiblichen Genitaltrakt bewirken (siehe Abb.5).

6) Akrosin - Hemmstoffe

a) Regulation der Akrosinaktivität

Das Trypsin-ähnliche Enzym Akrosin wird in seiner Funktion durch spezifische, im männlichen Genitaltrakt vorkommende Proteinaseinhibitoren reguliert (72, 86).

Das menschliche Seminalplasma enthält eine hohe Trypsin-Inhibitoraktivität (91), die zum überwiegenden Teil auf dem Vorhandensein von säurestabilen, niedermolekularen Trypsin-hemmstoffen beruht (22,23). Diese niedermolekulare Inhibitorfraktion, die eine Soforthemmung des Akrosin bewirkt (24), setzt sich aus zwei definierten Trypsinhemmstoffen zusammen: dem Human-Seminalplasma-Inhibitor I (HUSI I), einem Trypsin-Chymotrypsininhibitor, der unter physiologischen Bedingungen u.a. neutrale Leukozytenproteinasen zu hemmen vermag, und dem Human-Seminalplasma-Inhibitor II (HUSI II), der außer Trypsin nur Akrosin hemmt und einen spezifischen Akrosininhibitor darstellt (20,75,94).

b) Beteiligung am Kapazitationsvorgang

SCHILL (75,87) konnte 1975 durch immunfluoreszenzoptische Untersuchungen am Modell des Ebers zeigen, daß es während der Ejakulation zu einer Anlagerung der niedermolekularen Akrosininhibitoren aus dem Seminalplasma an die Akrosomenkappen kommt. Diese Hemmstoffe werden im Laufe der Uteruspassage wieder von den Spermatozoen abgelöst.

Nichtkapazitierte Spermatozoen können das Stadium der Akrosom-Reaktion nicht durchlaufen. Es gibt Anhaltspunkte, daß das Akrosin selbst an der Akrosom-Reaktion beteiligt ist, da Akrosininhibitoren die Akrosom-Reaktion unterdrücken können (112). Analoge Verhältnisse liegen beim Menschen vor (53), so daß diese Befunde für eine Beteiligung des Akrosininhibitors

Akrosininhibitors am Kapazitationsprozeß sprechen.

c) Schutz vor der proteolytischen Wirkung des freien Akrosins

Aus gealterten oder degenerierten Spermatozoen freigesetztes Akrosin könnte im männlichen Genitaltrakt, durch den Abbau von Strukturproteinen oder durch Kininfreisetzung u.a. im Nebenhoden massive Entzündungserscheinungen hervorrufen.

Sicher ist eine Hauptfunktion der Akrosininhibitoren in der Protektion der Spermatozoen und des männlichen Genitaltrakts vor der aggressiven proteolytischen Wirkung des Akrosins zu sehen (25,74).

7) Quantitative Bestimmung der Akrosinaktivität

a) Freies Akrosin ohne Proenzymanteil

Mit Hilfe der essigsäuren Extraction (pH 2,4) in Kombination mit dem BAEE/ADH-Test ist es möglich, die Aktivität des freien Akrosins ohne Proenzymanteil in den Spermatozoen quantitativ zu bestimmen (70). Da bei einem pH von unter 5,0 eventuell stattfindende Abbau- oder Aktivierungsvorgänge unterbunden werden (pH-Optimum des Akrosin bei 8,0) und durch das saure Milieu im Bereich pH 2,0-2,7 eine vollständige Dissoziation des Enzyms vom Akrosininhibitor-komplex erreicht wird, kann eine inhibitorfreie Bestimmung des aktiven Akrosins in seiner stabilisierten Form erfolgen. Die mit der angegebenen Methode aus den Spermatozoen extrahierbare Proteinaseaktivität betrug für eine Gruppe von 105 Ejakulaten mit Normozoospermie (40-250 Mill.Sp./ml) $0,75 \pm 0,27 \text{ mU}/10^6$ Spermatozoen. Der Vergleich mit einer Gruppe von 102 Ejakulaten mit Oligozoospermie (<40 Mill. Sp./ml) ergab eine hochsignifikante Zunahme ($p < 0,0005$) der Akrosinaktivität (Mittelwert: $1,06 \text{ mU} \pm 0,69 \text{ mU}/10^6$ Sp.). Eine Differenzierung der Normozoospermiegruppe ließ eine signifikante Abnahme der Akrosinaktivität in der Gruppe 120-250 Mill.Sp./ml im Vergleich zur Gruppe 40-120 Mill.Sp./ml erkennen ($p < 0,01$) (71).

Auch SCHIRREN und Mitarbeiter (90,91), GOODPASTURE und Mitarbeiter (28) und POLAKOSKI und Mitarbeiter (59) stellten eine Abhängigkeit der Akrosinaktivität von der Spermatozoendichte fest.

b) Gesamtakrosinaktivität

Die Bestimmung der Gesamtakrosinaktivität der Spermatozoen, die um mehr als 400% höher liegt, ist durch eine verbesserte Extraktionsmethode in Kombination mit einer Aktivierung des

Proenzym möglich (84).

Durch Schockgefrieren der Spermatozoen in flüssigem Stickstoff bei -196°C und nachfolgender Inkubation bei 22°C für 30min. wird anschließend das freie und das aus dem Proenzym aktivierte Akrosin mit 2% Essigsäure extrahiert, was die Gesamtakrosinaktivität ergibt.

Durch Differenzbildung der Gesamtakrosinaktivität und des freien Enzyms kann der Proakrosinanteil bestimmt werden.

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. Patientengut

1) Polyzoospermiepatienten

Es wurden 60 Ejakulate von insgesamt 35 Patienten mit einer aus Voruntersuchungen bekannten Polyzoospermie analysiert. Bei allen 35 Patienten war der Befund einer, über die Norm erhöhten Spermatozoenzahl in einem Beobachtungszeitraum von 2-4 Jahren stabil und mindestens zweimal in Folge reproduzierbar.

Auswahlkriterium für die klinische Studie war der alleinige Befund einer Polyzoospermie, gemäß der in B.I.1 angegebenen Definition.

31 von 35 Patienten waren verheiratet und wegen unerfüllten Kinderwunsches in die andrologische Sprechstunde (Dermatologische Universitätsklinik München) gekommen.

Eine Beeinflussung der Spermatogenese durch anatomische Besonderheiten im Genitalbereich, Entzündungen in der Uro-Genito-Rektalregion, Alkoholabusus oder Medikamenteneinnahme, einschließlich Hormonsubstitution konnte anamnestisch und klinisch ausgeschlossen werden.

Die Ehefrauen waren, mit einer Ausnahme*, hinsichtlich möglicher Sterilitätsursachen komplett untersucht, so daß von dieser Seite der Partnerschaft eine Impotentia generandi ausgeschlossen werden konnte. Die Mehrzahl der verheirateten Polyzoospermiepatienten war durch den Gynäkologen der Ehepartnerin zur andrologischen Untersuchung überwiesen worden.

4 von 35 Patienten waren nicht verheiratet und ohne feste Partnerschaft. In der Vorgeschichte war bei ihnen wegen Hämospermie, (2 Fälle), Impotentia coeundi bei seit 22 Jahren bestehendem in-

*Bei einem Ehepaar war die andrologische und gynäkologische Fertilitätsdiagnostik parallel durchgeführt worden. Kurz vor Abschluß der Untersuchungen hatte sich bei der Ehefrau eine Eileitersterilität gezeigt.

sulinpflichtigen Diabetes mellitus und Prostatitis eine andrologische Untersuchung einschließlich Spermogramm durchgeführt worden. Da die Samenanalyse, mit Ausnahme einer Polyzoospermie, keinen weiteren pathologischen Befund ergeben hatte, wurden diese 4 Personen in die vorliegende Studie miteinbezogen.

2) Normozoospermiepatienten (Kontrollkollektiv)

Die Kontrollgruppe bildeten 50 Patienten mit normalem Ejakulatsbefund aus der laufenden andrologischen Ambulanz. Bei allen untersuchten Patienten konnte der Befund eines normalen Spermogramms durch mehrere nachfolgende, oder in einzelnen Fällen bereits früher durchgeführte Kontrolluntersuchungen bestätigt werden, 48 dieser 50 Patienten waren verheiratet.

Die Patienten des Kontrollkollektivs wurden zufällig ausgewählt. 30 von diesen 50 Patienten waren, bei Vorliegen einer primären oder sekundären Ehessterilität, vom Gynäkologen der Ehefrau überwiesen worden, der vor einer weitergehenden Fertilitätsdiagnostik beim weiblichen Partner zunächst eine Zeugungsunfähigkeit des Ehemannes ausschließen wollte.

Die Untersuchungen einer möglichen Sterilitätsursache bei der Ehefrau waren im Gegensatz zur Gruppe der Polyzoospermiepatienten noch nicht abgeschlossen.

Weitere 14 Patienten waren aus dem urologischen Fachgebiet zugewiesen worden. Hier sollte in der Regel der Abschluß der Behandlung durch ein Spermogramm dokumentiert werden.

3 Patienten wurden durch den Hausarzt überwiesen, einmal präoperativ bei Varikozele links, einmal postoperativ nach Leistenhernien-Op. und einmal wegen Impotentia coeundi zum Ausschluß einer genitalorganischen Ursache.

Die noch verbleibenden 3 Probanden waren Samenspenden, 2 von ihnen unverheiratet.

II. Untersuchungsmethoden

1) Samenanalyse

Die Samenanalyse erfolgte nach kompletter Wiederverflüssigung des Spermas 1 Stunde post ejakulationem und umfaßte folgende Bestimmungen:

Spermatozoenkonzentration (Mill.Sp./ml)
Zahl der Spermatozoen im Gesamtejakulat
Volumen
pH
Konsistenz
Verflüssigungszeit (min.)
Agglutination der Spermatozoen
Eosin (% rotgefärbt)
Morphologie (% normale Zellen)
Motilität (% bewegliche Spermatozoen)
Gesamtzahl beweglicher Spermatozoen im Ej.
Initialfruktose
Akrosin*

Diese Bestimmungen wurden von erfahrenen medizinisch-technischen Assistentinnen nach Methoden von SCHIRREN (88) im andrologischen Labor der Dermatologischen Universitätsklinik München durchgeführt.

Die Spermagewinnung erfolgte durch Masturbation mit einer sexuellen Karenzzeit von 5-7 Tagen.

*Quantitative Bestimmung der Akrosinaktivität nach Methode von SCHILL (70,84)

2) Zeitplan der klinischen Untersuchungen und Einteilung der Patientengruppen

a) Polyzoospermiepatienten

α) Gruppe I

Für die Bestimmung der Akrosinaktivität wurden 35 Männer mit Polyzoospermie nachuntersucht, deren Spermiogrammbeefunde in einem Beobachtungszeitraum von 2 bis 4 Jahren konstant gewesen waren.

Alle Patienten waren schriftlich von der beabsichtigten Untersuchung unterrichtet worden. Es wurde gebeten, eine sexuelle Karenzzeit von 7 Tagen einzuhalten. die Untersuchungen fanden mit wenigen Ausnahmen zu einem fest vereinbarten Termin statt.

Die Erstuntersuchung der Samenproben von insgesamt 35 Polyzoospermiepatienten erfolgte, nach einer Karenz von 5-7 Tagen ($\bar{x} = 6,6$).

Tab. 8 Polyzoospermie-Gruppe (N=35), Erstuntersuchung, Karenz 5-7d, Gruppe I

	N	$\bar{x}$	SD	SEM
Alter der Patienten (Jahre)	35	36,7	+6,8	1,2
Alter der Ehefrau (Jahre)	31	30,3	+4,2	0,8
Kinderwunsch seit (Jahre)	31	4,3	+3,4	0,6
Spermatozoenkonzentration (Mill.Sp./ml)	35	309,8	+93,9	15,9
Spermatozoenzahl im Gesamtejakulat (Mill.Sp./Ej.)	35	895,6	+444,3	75,1
Karenzzeit (d)	35	6,6	+0,9	0,2

β) Gruppe II

Bei 18 von 35 Patienten der Gruppe I konnte innerhalb einer Woche ein Kontrollspermiogramm durchgeführt werden, mit einer mittleren sexuellen Karenzzeit von 1,1 Tagen (Tab.9). Es sollte gezeigt werden, welchen Einfluß eine sexuelle Abstinenz auf die verschiedenen Samenparameter bei Polyzoospermie haben kann.

b) Patienten mit Normozoospermie

Als Kontrollkollektiv diente eine Gruppe von 50 Patienten aus der laufenden andrologischen Ambulanz. Die Auswahl dieser Patienten wurde rein zufällig getroffen. Voraussetzung für die Aufnahme in diese Studie war lediglich ein normaler Ejakulatsbefund nach den Empfehlungen des Andrology Club (18).

Bei allen Patienten konnte der Befund eines normalen Spermioграмms durch mehrere Kontrolluntersuchungen (2-8) bestätigt werden.

Tab. 11 Normozoospermiegruppe (N=50), Karenzzeit von 5-7 Tagen

	N	$\bar{x}$	SD	SEM
Alter der Patienten (Jahre)	50	31,3	$\pm 5,7$	0,81
Alter der Ehefrau (Jahre)	48	29,9	$\pm 4,2$	0,61
Kinderwunsch seit (Jahre)	48	2,8	$\pm 1,6$	0,23
Spermatozoenkonzentration (Mill.Sp./ml)	50	85,6	$\pm 47,4$	6,70
Gesamtspermatozoendichte (Mill.Sp./Ej.)	50	332,0	$\pm 168,8$	24,11
Karenzzeit (d)	50	5,2	$\pm 0,8$	0,11

4) Quantitative Akrosinbestimmung

Bei allen 60 Samenproben der 35 Polyzoospermiepatienten erfolgte die Bestimmung der Akrosinaktivität der Spermatozoen im Einzel-ejakulat. Die Ergebnisse wurden mit den Akrosinaktivitäten von 50 Normozoospermiepatienten aus der laufenden andrologischen Sprechstunde (> 60% zytomorphologisch unauffällige Spermatozoen) verglichen.

In zwei Versuchsansätzen wurde aus jeweils 0,25ml Sperma einmal die Höhe des aktiven Enzyms ohne Proenzymanteil (a) gemessen und zum anderen die Höhe des Gesamtakrosins (b), bestehend aus Akrosin und Proakrosin. Zu beiden Versuchsansätzen wurde parallel je eine Kontrolluntersuchung durchgeführt.

a) Aktives Akrosin ohne Proenzymanteil

Die Bestimmung des aktiven Akrosins ohne Proenzymanteil erfolgte nach der 1973 von SCHILL angegebenen Methode (70).

α) Akrosinextraktion mit 2% Essigsäure

Nach Abtrennen der Spermatozoen von Seminalplasma durch Zentrifugation (600g, 10min.) und Resuspension des Sediments mit physiologischer Kochsalzlösung erfolgte zunächst die Abtrennung des gewaschenen Spermatozoensediments vom Suspensionsmedium (600g, 10min.)

Das Spermatozoensediment wurde mit 0,25ml einer 2% Essigsäure bei 4°C und einem pH von 2,4 inkubiert. Die Extraktion des Akrosins aus dem Akrosom der Spermatozoen erfolgte gewöhnlich in einem Zeitraum von 16h.

β) Enzymatische Aktivitätsmessung

Als empfindliches Testsystem zur Bestimmung der Akrosinakti-

vität wurde der kombinierte BAEE/ADH-Test (22,101) verwendet.

Prinzip: BAEE $\xrightarrow{\text{Akrosin}}$ Benzoylarginin + Äthanol

Äthanol + NAD^+ $\xrightarrow{\text{ADH}}$ Acetaldehyd + $\text{NADH} + \text{H}^+$

0,05ml des essigsäuren akrosomalen Extrakts wurden nach Zentrifugation (1200g, 15min.) in den BAEE/ADH-Testansatz eingebracht, über die photometrisch bei 366nm gemessene Extinktionsänderung des gebildeten NADH konnte die Akrosinaktivität in mU/ml berechnet werden.

Die Akrosinaktivität von 1mU entspricht dabei der Hydrolyse von 1 nM BAEE/min bei pH 8,5 und 25°C. Zur Bestimmung der inhibitor-gebundenen Akrosinaktivität im Suspensionsmedium wurde der vom Spermatozoensediment durch Zentrifugation (600g, 10min) abgetrennte Überstand mit 0,05N HCL auf einen pH von 2,2-2,8 eingestellt. In 0,05ml dieser Lösung erfolgte die Bestimmung der BAEE-spaltenden Enzymaktivität ebenfalls im kombinierten BAEE/ADH-Test.

Die Höhe des aktiven Enzyms ohne Proenzymanteil ergab sich aus der Summe der Enzymaktivität im Spermatozoensediment und im Überstand.

b) Gesamtakrosinaktivität der Spermatozoen (aktives Akrosin und Proakrosin)

Die Bestimmung der Gesamtakrosinaktivität erfolgte nach der von SCHILL 1982 angegebenen, verbesserten Extraktionsmethode (84), die eine Differenzierung von aktivem Akrosin, Proakrosin und Gesamtakrosinaktivität erlaubt (Abb.7).

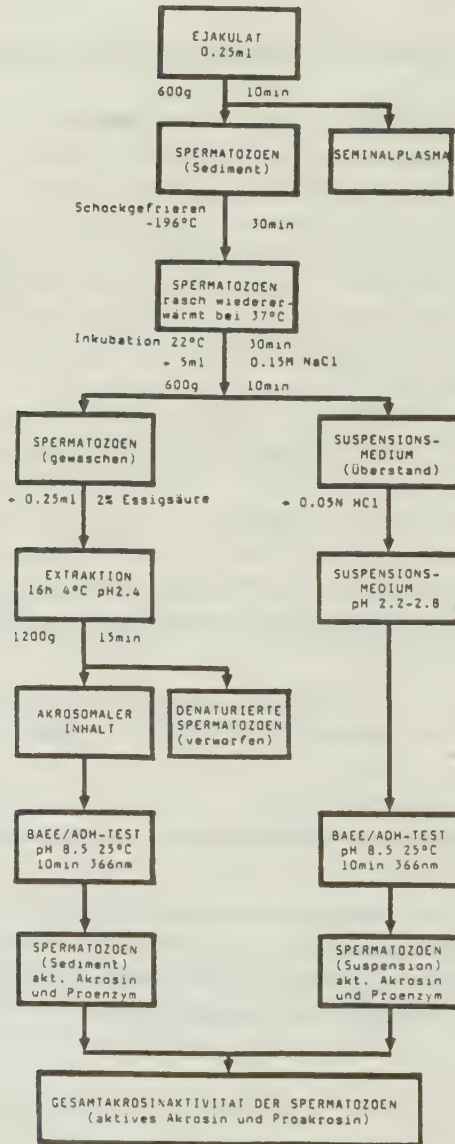


Abb. 7 Akrosinextraktion aus Humansperma, Bestimmung der Gesamtakrosinaktivität der Spermatozoen nach SCHILL (84)

α) Akrosinfreisetzung durch Schockgefrieren

Ein aliquoter Teil des resuspendierten Spermatozoensediments aus 0,25 ml Sperma wurde in flüssigem Stickstoff (-196°C) schocktiefgefroren. Nach einer Gefrierzeit von 30 min. wurde die Probe schnell bei 37°C wiedererwärmt und nach einer Inkubationszeit von 30 min. bei Raumtemperatur zentrifugiert (600g, 10min.).

β) Extraktion in 2% Essigsäure

Nach Abtrennen des Suspensionsmediums wird das Spermatozoensediment der unter (a) beschriebenen essigsauren Akrosinextraktion zugeführt, während der Überstand wie bei der Bestimmung des aktiven Akrosins ohne Proenzymanteil mit 0,05N HCL auf einen pH von 2,2-2,8 eingestellt wird.

γ) Enzymatische Aktivitätsmessung

In beiden Fraktionen erfolgt anschließend mit Hilfe des kombinierten BAEE/ADH-Tests die Bestimmung der Akrosinaktivität.

Mit dieser verbesserten Methode ist es möglich, die Höhe der Gesamtakrosinaktivität (Akrosin u. Proenzym), die um mehr als 400% höher liegt als das unter (a) ermittelte aktive Akrosin ohne Proakrosin (79,84), zu bestimmen.

Die Gesamtakrosinaktivität ergibt sich aus der Summe der Enzymaktivität im Sediment und im Überstand.

c) Proakrosin

Die Höhe des Proakrosinanteils an der Gesamtakrosinaktivität läßt sich rechnerisch aus der Differenz zwischen Gesamtakrosinaktivität (b) und aktivem Akrosin (a) ermitteln.

5. Statistische Auswertung

Aus den Einzeldaten der Untersuchungsergebnisse wurden Mittelwert ($\bar{x}$), Standardabweichung (SD) und der mittlere Fehler des Mittelwertes berechnet (SEM).

Für die Akrosinwerte wurden bei Poly- und Normozoospermie außerdem die Medianwerte durch Bildung der Rangfolge der Werte ermittelt ($\tilde{x}$).

Die Frage nach signifikanten Unterschieden innerhalb der einzelnen Gruppen wurde mit dem unverbundenen Student - t - Test geprüft.

Die Signifikanz der Aussagen von Meßdaten an denselben Personen, mit gleicher sexueller Karenzzeit, wurde durch die Anwendung des t - Tests für paarige Beobachtungen nachgewiesen.

Die statistische Auswertung der Ergebnisse, sowie die Berechnung von $\bar{x}$, SD, und SEM erfolgten mit dem Rechner "TI - 51 - III" (Texas Instruments).

III. Ergebnisse

1) Klinische und anamnestische Befunde

a) Polyzoospermiepatienten

Entzündliche Erkrankungen bestanden zur Zeit der Untersuchung bei keinem der Polyzoospermiepatienten. Mit Ausnahme eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus wurden weder anamnestisch noch klinisch weitere chronische Stoffwechselerkrankungen festgestellt.

Bei zwei von 35 Patienten wurde eine diskrete Häospermie diagnostiziert, einmal nach einer Hodenprellung beim Fußballspiel; in einem weiteren Fall war kein Trauma erinnerlich, auf das die Blutbeimengungen im Sperma zurückgeführt hätten werden können.

4 Patienten hatten eine angeborene Phimose, die in allen Fällen bereits im Kindes- oder spätestens im Jugendalter durch Zirkumzision operiert worden war.

Bei einem Patienten wurde ein Prostataadenom und eine Induratio penis gefunden, bei diesem Patienten - er war mit 53 Jahren der älteste, der in diese Studie aufgenommenen Patienten (Altersbereich 22-53 Jahre, $\bar{x}$ = 36,7) - war als weiterer Befund noch eine Dupuytren'sche Kontraktur dokumentiert worden (Tab. 12).

b) Patienten mit Normozoospermie

Vorbestehende entzündliche Erkrankungen (Tab.12) waren zum Zeitpunkt der Untersuchung ausgeheilt, chronische Stoffwechselerkrankungen bestanden bei keinem der 50 Normozoospermiepatienten.

Bei einem von 50 Patienten konnte eine Häospermie nach Hodenprellung (Reitunfall) dokumentiert werden.

Bei drei Patienten war es in der Vergangenheit wegen Nieren-

steinen zu Nierenkoliken gekommen, zweimal Abgang der Steine auf natürlichem Weg, einmal transurethrale Entfernung eines Blasensteins mit Schlinge.

Fünf Patienten waren an einem Leistenbruch operiert, bei fünf weiteren Patienten war eine angeborene Phimose durch Zirkumzision korrigiert worden.

Tab. 12 Klinische und anamnestische Befunde bei 35 Patienten mit Polyzoospermie und 50 Patienten mit Normozoospermie

Infektiöse Erkrankungen	Polyzoospermie		Normozoospermie	
	N	Rate (%)	N	Rate (%)
Gonorrhoe	1	2,9	2	4
Lues	0	0	1	2
Parotitis	1	2,9	8	16
Orchitis	0	0	2	4
Prostatitis	2	5,7	3	6
Unspez. Urethritis	0	0	5	10
Hepatitis	0	0	2	4
Pathologische Veränderungen im Bereich des Uro-Genitaltrakts				
Variko zele	2	5,7	3	6
Phimose (Z. n. Zirkumzision)	4	11,4	5	10
Prostataadenom	1	2,9	0	0
Induratio penis plastica	1	2,9	0	0
Hämospermie	2	5,7	1	2
Leistenhernie (Z.n.Op.)	0	0	5	10
Einseitiger Hodenhochstand (Gegenseite spontan deszendiert)	1	2,9	0	0
Nephrolithiasis	0	0	3	6
Impotentia coeundi				
Schmerzende Erektionen (Induratio penis plastica)	1	2,9	0	0
Erektionsschwäche	1	2,9	1	2

2) Spermatologische Parameter

Die Erstuntersuchung der 35 Polyzoospermie-Patienten ($\bar{x}$ = 309,8 Mill.Sp./ml) erfolgte nach einer Karenzzeit von 5 - 7 Tagen ($\bar{x}$ = 6,6,d).

Das Ejakulatvolumen wurde vorwiegend (84%) zwischen 2 und 6 ml gemessen, wobei auch Volumina < 2,0 ml mit einbezogen wurden, wenn die Gesamtzahl der Spermatozoen > 800 Mill.Sp./Ejakulat betrug (s. Def. B.I.1)

Im Differential-Spermiozytogramm ergab sich bei allen Samenproben >50% morphologisch normale Zellen ($\bar{x}$ = 66,1%), in 85,7% der Fälle wurden >55% normale Morphologie, in 77,1% der Fälle >60% normale Morphologie beobachtet.

Auffallend war die niedrige Motilitätsrate der untersuchten Spermatozoen ($\bar{x}$ = 45,3%). Nur in 11,4% der Fälle betrug die quantitative Motilität >60% (40% der Fälle >50% Motilität).

Auf Grund der hohen Gesamtspermatozoenzahl ($\bar{x}$ = 895,6 Mill.Sp./Ejakulat) ergibt sich bei der Polyzoospermie allerdings eine hohe Gesamtzahl beweglicher Spermatozoen ($\bar{x}$ = 419,8 Mill.Sp./Ej.).

Im Eosin-Test zeigten 45,6% der Spermatozoen Destabilisierungserscheinungen. Bei einem Vergleich des Eosin-Tests mit der quantitativen Motilität ergab sich eine Rate von 9,1% von eventuell stimulierbaren, unbeweglichen Spermatozoen (sogenannte "schlafende Spermatozoen").

In zwei von 35 Ejakulaten bestand im Nativpräparat der Verdacht auf eine Kopf-zu-Kopf-Spermatozoenagglutination, dieser Verdacht bestätigte sich bei nachfolgend durchgeführten immunologischen Untersuchungen nicht.

In Tab.13 sind die Ergebnisse der Samenanalysen von 35 Polyzoospermiepatienten zusammengefaßt. Sie werden den Spermiogrammbefunden von 50 andrologischen Patienten mit Normozoospermie gegenübergestellt.

Tab. 13. Spermatologische Parameter von 35 Patienten mit Polyzospermie und 50 Patienten mit Normozospermie, sexuelle
Karenzzeit 5-7 Tage, Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen

physikalische Merkmale	Polyzospermie			Normozospermie			Normwerte
	$\bar{x}$	SD		$\bar{x}$	SD		
Karenz (d)	6,60	$\pm 0,85$		5,18	$\pm 0,80$		5-7
Spermindichte (Mill.Sp./ml)	309,83	$\pm 93,91$		85,64	$\pm 47,38$		40-250
Gesamtpermatozoenzahl (Mill.Sp./Ej.)	895,56	$\pm 444,25$		331,96	$\pm 168,76$		> 100
Volumen (ml)	2,96	$\pm 1,37$		4,41	$\pm 1,87$		2-6
pH	7,72	$\pm 0,25$		7,25	$\pm 0,20$		7,0-7,8
mikroskopische Untersuchungsergebnisse	$\bar{x}$	SD		$\bar{x}$	SD		Normwerte
Morphologie (% normale Zellen)	66,11	$\pm 10,59$		79,96	$\pm 7,67$		> 60
Quantitative Motilität (% bewegl. Sp.)	45,29	$\pm 11,69$		65,10	$\pm 7,03$		> 60
Gesamtzahl bewegl. Sp. (Mill.Sp./Ej.)	419,77	$\pm 266,24$		217,92	$\pm 110,86$		> 60
Eosin-Test (% rot gefärbt)	45,56	$\pm 10,34$		29,76	$\pm 6,43$		< 40

Die Mittelwerte der Befunde lagen für Karenz, Ejakulatvolumen, pH und Morphologie bei beiden Gruppen innerhalb des vom "Andrology Club" (18) empfohlenen Normbereiches.

Die Frage nach signifikanten Unterschieden zwischen einzelnen spermatologischen Parametern beider Gruppen wurde für Spermien-dichte, Gesamtspermatozoenzahl, quantitative Motilität, Gesamt-zahl beweglicher Spermatozoen und Eosin-Test mit dem unverbundenen Student-t-Test geprüft.

Die Unterschiede zwischen Normozoospermie und Polyzoospermie waren für die angegebenen Untersuchungsergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,0001$ bzw. $p < 0,0005$ statistisch signifikant (Tab.14).

Tab. 14 Signifikanzverhalten der Gruppen Polyzoospermie und Normozoospermie auf Grund verschiedener spermatologischer Parameter

Normo-/Polyzoospermie			
	t	FG	p
Spermindichte (Mill.Sp./ml)	13,012	47	< 0,0001
Gesamtspermatozoenzahl (Mill.Sp./Ej.)	7,152	41	< 0,0001
Morphologie (% normale Zellen)	6,617	59	< 0,0001
Quantitative Motilität (% bewegl. Sp.)	8,956	52	< 0,0001
Gesamtzahl bewegl. Sper- matozoen (Mill.Sp./Ej.)	4,236	43	< 0,0005
Eosin-Test (% rot gefärbt)	8,013	53	< 0,0001

3) Hormonbestimmungen im Blutserum

Die Ergebnisse der Hormonanalyse im Serum sind in Tab.15 zusammengefaßt.

Die Serumspiegel von Prolaktin ($\bar{x}$ = 9,1 ng/ml) und Östradiol ($\bar{x}$ = 30,9pg/ml) lagen im oberen Normbereich, wobei 25% der Patienten gering erhöhte Prolaktinwerte und 52,6% der Patienten gering erhöhte Östradiolwerte aufwiesen.

Die Gonadotropine FSH und LH und das androgene Hormon Testosteron lagen bei allen Polyzoospermiepatienten im Normalbereich.

Tab. 15 Blutserumhormonspiegel bei 20 (19) Patienten mit Polyzoospermie

Hormon	N	$\bar{x}$	SD	Normbereich*
FSH (mU/ml)	20	4,44	$\pm 1,61$	1,0-10,0
LH (mU/ml)	20	5,58	$\pm 2,07$	2,0-12,0
PRL (ng/ml)	20	9,07	$\pm 3,70$	-11,0
Testosteron (ng/ml)	20	6,05	$\pm 1,98$	3,5-10,0
Östradiol (pg/ml)	19	30,88	$\pm 11,13$	12,0-34,0

* Institut für Klinische Chemie im Klinikum Großhadern der Universität München

4) Initialfruktose im Seminalplasma

Die Spermaplasmafruktose ($\bar{x} = 2,14 \text{ mg/ml}$) war bei der Gruppe der Polyzoospermien in 87,9% der Fälle im Normalbereich $> 1,2 \text{ mg/ml}$. Alle Patienten (12,1%), bei denen ein herabgesetzter Fruktosewert festgestellt wurde, zeigten eine herabgesetzte Motilitätsrate ($\bar{x} = 42,5\%$) der Spermatozoen. Dem gegenüber stehen 75,8% mit normaler Fruktosekonzentration und ebenfalls herabgesetzter Beweglichkeit der Spermatozoen ($\bar{x} = 41,2\%$) und 12,1% mit normaler Fruktosekonzentration und normaler Motilität ($x = 70,0\%$).

Die Initialfruktose im Spermaplasma ($\bar{x} = 3,36 \text{ mg/ml}$) wurde bei Normozoospermie in 92% der Fälle $> 1,2 \text{ mg/ml}$ gemessen. Die Motilitätsrate der Spermatozoen lag bei allen Normozoospermiepatienten über 60% quantitative Motilität ($\bar{x} = 65,1\%$).

Tab. 16 Spermaplasmafruktose bei Polyzoospermie und Normozoospermie

Initialfruktose (mg/ml)	N	$\bar{x}$	SD	Normwert*
Polyzoospermie	33	2,14	$\pm 0,81$	$\geq 1,2$
Normozoospermie	50	3,36	$\pm 1,92$	$\geq 1,2$

* nach den Empfehlungen des Andrology Club (18)

5) Akrosinaktivität der Spermatozoen

a) Abhängigkeit von der Spermatozoendichte

Die Untersuchungen zur extrahierbaren Akrosinaktivität menschlicher Spermatozoen umfassen die Ejakulate von insgesamt 85 Patienten aus der andrologischen Sprechstunde der Dermatologischen Universitätsklinik München, wobei 50 Patienten mit einer Spermatozoenkonzentration zwischen 40 und 250 Mill./ml ($\bar{x}$ = 85,6) zur Gruppe Normozoospermie zählten und 35 Patienten mit einer Spermatozoenkonzentration > 250 Mill./ml ($\bar{x}$ = 309,8) der Polyzoospermiegruppe zugerechnet wurden.

In beiden Gruppen erfolgte die Bestimmung des aktiven Akrosin ohne Proenzymanteil und des Gesamtakrosin aus dem Einzelejakulat. Die Differenz dieser beiden Werte ergab die Höhe der Proakrosinaktivität.

Abb. 8 illustriert die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Gesamtakrosinaktivitäten in $\text{mU}/10^6$ Spermatozoen bei 50 Normozoospermiepatienten und bei 35 Polyzoospermiepatienten. Zur Verdeutlichung des Tendenz einer Abnahme der Enzymaktivität mit Zunahme der Spermatozoenkonzentration sind die Verteilungskurven beider Gruppen übereinandergezeichnet, obwohl die Fallzahlen nicht übereinstimmen.

Die Verteilungskurven innerhalb der beiden Gruppen sind relativ homogen, das Kurvenmaximum liegt für die Gesamtakrosinaktivität (Abb.8) sowohl bei Polyzoospermie, als auch bei der Kontrollgruppe über dem Median (mittlerer Wert der Rangliste). Medianwert und Mittelwert (arithmetisches Mittel) weichen nur geringfügig voneinander ab.

In Tab. 17 sind die Ergebnisse für beide Gruppen zusammengefaßt.

Tab. 17 Akrosinaktivität der Spermatozoen von Polyzoospermiepatienten (N=35) und Patienten aus der andrologischen Sprechstunde mit Normozoospermie (N=50)

	Polyzoospermie		Normozoospermie	
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD
Spermatozoendichte (Mill.Sp./ml)	309,83	+93,91	85,64	+47,38
Akt. Akrosin (mU/10 ⁶ Sp.) %	0,34 21,22	+0,19 +18,42	1,40 28,92	+0,75 +10,03
Proakrosin (mU/10 ⁶ Sp.) %	1,60 78,78	+0,84 +18,42	3,74 71,08	+2,16 +10,03
Ges. Akrosin- aktivität (mU/10 ⁶ Sp.)	1,94	+0,86	5,14	+2,69
				0,38

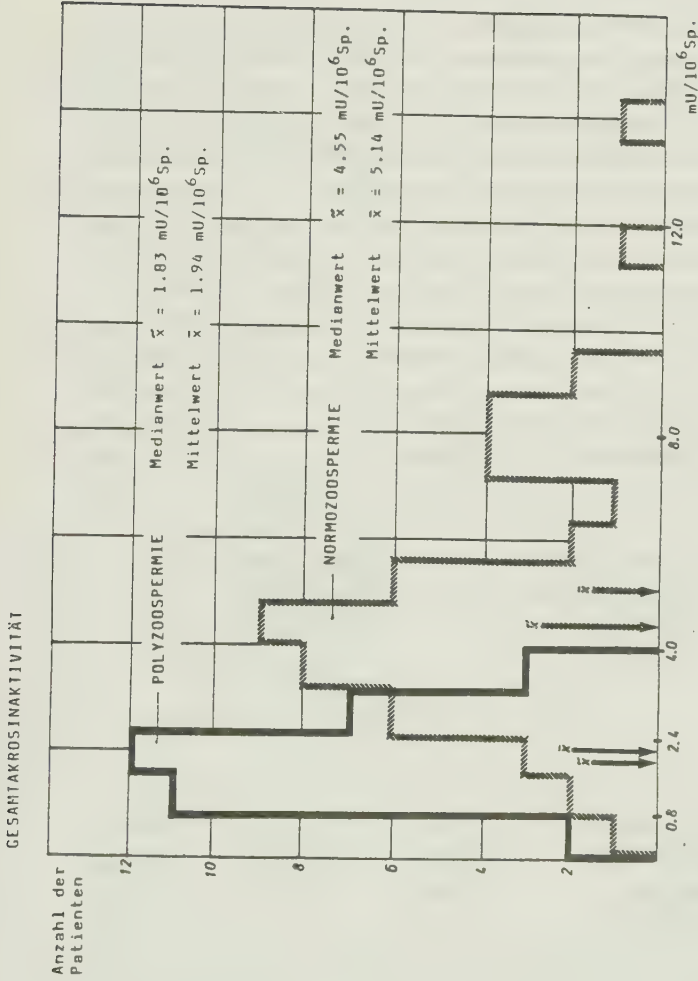


Abb. 8 Häufigkeitsverteilung der Gesamtakrosinaktivitäten (mU/10⁶Sp.) in einer Gruppe von 50 Normozoospermiepatienten und einer Gruppe von 35 Polyzoospermiepatienten - Ka-renz jeweils 5-7 Tage

Beim Vergleich der Mittelwerte der Gesamtakrosinaktivität zeigte sich eine erhebliche Abnahme der Enzymaktivität in der Gruppe Polyzoospermie (- 62,3%).

Auch der Anteil des aktiven Akrosins am Gesamtakrosin war in der Gruppe Polyzoospermie erniedrigt. Während in der Vergleichsgruppe der Anteil des enzymatisch aktiven Enzyms rund 29% der Gesamtakrosinaktivität betrug, waren es in der Polyzoospermiegruppe lediglich rund 21%, d.h. im Vergleich zur Normozoospermiegruppe findet sich bei Polyzoospermiepatienten nicht nur eine deutliche Verringerung der Gesamtakrosinaktivität, sondern in noch viel größerem Maße auch eine Abnahme der Aktivität des freien Enzyms (- 75,7%).

In Abb. 9a ist der Anteil des aktiven Akrosins an der Gesamtakrosinaktivität für beide Gruppen dargestellt. Die Abb. 9b zeigt die Abnahme der Proteinaseaktivität bei Polyzoospermie im Vergleich zu Normozoospermie. Die Frage nach signifikanten Unterschieden zwischen den Akrosinaktivitäten beider Gruppen wurde mit dem unverbundenen Student-t-Test geprüft (Tab.18).

Tab. 18 Signifikanzverhalten der Gruppen Polyzoospermie und Normozoospermie auf Grund ihrer Akrosinaktivitäten

Normo-/Polyzoospermie			
	t	FG	p
Aktives Akrosin	9,565	58	< 0,0001
Proakrosin	6,353	69	< 0,0001
Gesamtakrosin- aktivität	7.858	63	< 0,0001

GESAMTAKROSINAKTIVITÄT

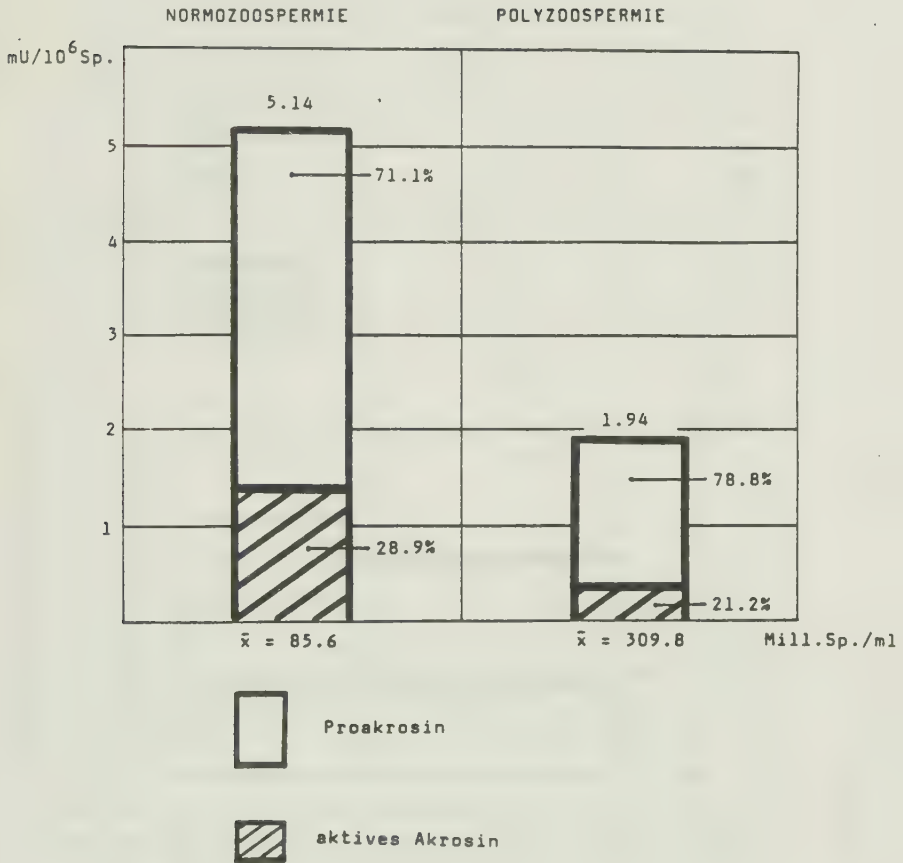


Abb. 9a Gesamtakrosinaktivität und Verhältnis Proakrosin/aktives Akrosin bei Normozoospermie (N=50) und Polyzoospermie (N=35)

AKROSINAKTIVITÄT

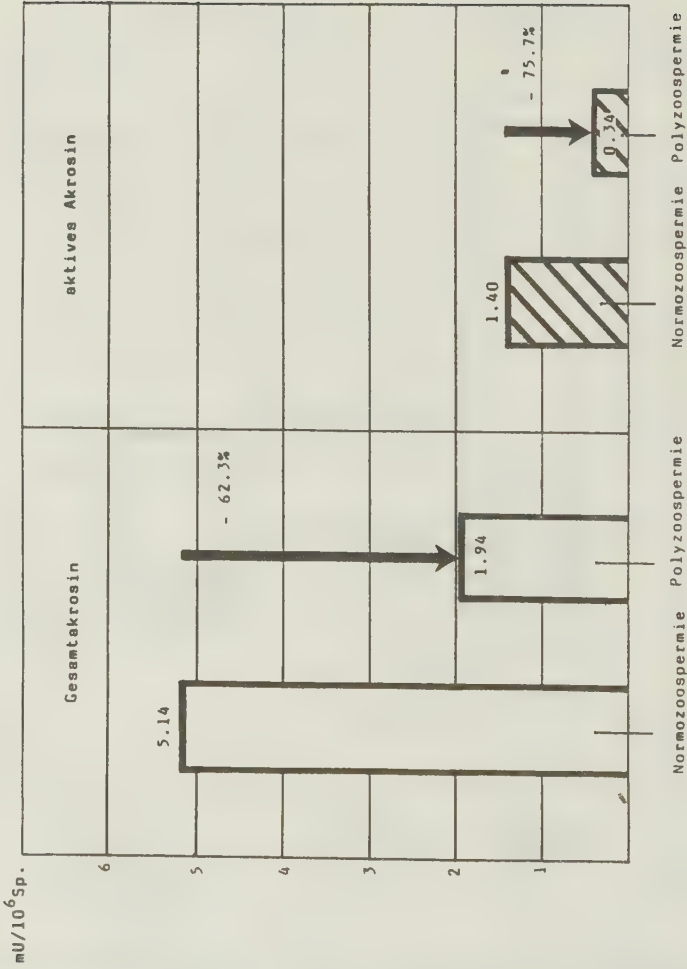


Abb. 9b Abnahme der Proteinasenaktivität bei Polyzoospermie (N=35) im Vergleich zu Normozoospermie (N=50)

Der Vergleich Normozoospermie zu Polyzoospermie ergab signifikante Unterschiede der Mittelwerte der Akrosinaktivitäten für das aktive Enzym ($p < 0,0001$), für Proakrosin ($p < 0,0001$) und für die Gesamtaktivität ($p < 0,0001$).

Ein Vergleich der Mittelwerte des prozentualen Proenzymanteils an der Gesamtaktivität (Polyzoospermie 78,78% - Normozoospermie 71,08%) erbrachte einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) der beiden Gruppen auf dem 5% Niveau (Tab. 19).

Tab. 19 Signifikanzverhalten der Gruppen Polyzoospermie und Normozoospermie bezüglich des Proenzymanteils an der Gesamtakrosinaktivität

Normo-/Polyzoospermie			
	t	FG	p
Proakrosin	2,251	49	< 0,05

b) Reproduzierbarkeit der Aktivitätsmessungen

Bei 7 von 35 Polyzoospermiepatienten war in einer früheren spermatologischen Untersuchung in den Jahren 80-82 die Akrosinaktivität der Spermatozoen mitbestimmt worden (Gruppe III). Bei gleicher sexueller Karenzzeit konnten so die in einem mittleren Zeitintervall von 2,7 Jahren gefundenen Ergebnisse für 7 Patienten der Gruppe I mit den Ergebnissen der Voruntersuchung verglichen werden.

Die Mittelwerte der spermatologischen Parameter sind in Tab. 20 zusammengefaßt. Die Frage nach signifikanten Unterschieden zwischen den Untersuchungsergebnissen bei identischen Patienten, identischer Karenzzeit und identischem Versuchansatz wurde mit dem t-Test für paarige Beobachtungen (2 Reihen von Meßdaten an derselben Person) geprüft. Es ergaben sich für alle Parameter übereinstimmende Ergebnisse.

Tab. 20 Akrosinaktivität der Spermatozoen von Polyzoospermiepatienten (N=7) Messungen bei identischen Patienten in einem mittleren Zeitintervall von 2,7 Jahren zwischen Erst- und Kontrolluntersuchung, Karenzzeit jeweils 5-7 Tage

Spermatologische Parameter	Gruppe I N = 7			Gruppe III N = 7			Signifikanz p
	$\bar{x}$	SD	SEM	$\bar{x}$	SD	SEM	
Karenz (d)	6,57	$\pm 0,79$	0,30	6,43*	$\pm 1,40$	0,53	> 0,50
Volumen (ml)	3,11	$\pm 1,77$	0,67	2,56	$\pm 1,43$	0,54	> 0,50
Sp.Dichte (Mill.Sp./ml)	295,13	$\pm 92,33$	34,86	300,36	$\pm 64,36$	24,32	> 0,50
Ges.Sp.Zahl (Mill.Sp./Ej.)	861,10	$\pm 467,84$	176,83	721,76	$\pm 319,18$	120,64	> 0,50
Fruktose (mg/ml)	1,81	$\pm 1,02$	0,39	2,64	$\pm 1,47$	0,66	> 0,50
Quantitative Moti- lilität (% bew. Sp.)	45,70	$\pm 13,70$	5,20	52,10	$\pm 14,70$	5,60	> 0,50
Morphologie (% normale Sp.)	68,90	$\pm 12,10$	4,60	75,10	$\pm 6,70$	2,50	> 0,50
Ges.Zahl bewegl. Sp. (Mill.Sp./Ej.)	415,81	$\pm 296,26$	111,98	403,33	$\pm 284,33$	107,47	> 0,50
Aktives Akrosin (mU/10 ⁶ Sp.)	0,41	$\pm 0,24$	0,09	0,44	$\pm 0,14$	0,05	> 0,50
Proakrosin (mU/10 ⁶ Sp.)	1,63	$\pm 0,51$	0,19	1,72	$\pm 1,05$	0,40	> 0,50
Gesamtakrosin (mU/10 ⁶ Sp.)	2,04	$\pm 0,72$	0,27	2,16	$\pm 1,00$	0,38	> 0,50

* Zweimal wurde eine Karenzzeit von 8d angegeben

c) Abhängigkeit von der sexuellen Karenzzeit

18 von 35 Polyzoospermiepatienten der Gruppe I waren der Aufforderung nachgekommen, sich innerhalb einer Woche nach nur 1 Tag Karenz zur Kontrolluntersuchung einzufinden. Sie bildeten die Gruppe II.

Die Abnahme der Gesamtakrosinaktivität (- 37,9%) konnte für die Polyzoospermiegruppe auch bei 1-tägiger Karenz, im Vergleich zur Normozoospermiegruppe, bestätigt werden (Signifikanzverhalten s. Tab. 21)

Tab. 21 Gesamtakrosinaktivität der Spermatozoen von Polyzoospermiepatienten (N=18) mit 1-tägiger sexueller Karenzzeit ($\bar{x}$ = 1,1 d) und einer Normozoospermiegruppe (N=50) mit 5-tägiger Karenz ($\bar{x}$ = 5,2d).

Polyzoosp.		Normozoosp.		Signifikanz		
$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	t	FG	p
3,19*	± 1,62	5,14*	± 2,69	3,618	53	< 0,01

* Gesamtakrosinaktivität in mU/10⁶ Spermatozoen

In Tab. 22 sind für 18 von 35 Patienten der Polyzoospermiegruppe I die spermatologischen Parameter der Erstuntersuchung mit 5-7 Tagen Karenz separat zusammengefaßt und den Ergebnissen der Kontrolluntersuchung mit 1(2) Tag(en) Karenz (Gruppe II) gegenübergestellt.

Mit verlängerter Karenzzeit ergab sich eine Zunahme des Volumens (+17,38%), der Spermatozoendichte (+93,0%), der Gesamtspermatozoenzahl (+151,62%) und der Gesamtzahl der beweglichen Spermatozoen (+179,58%). Die mittlere Akrosinaktivität /10⁶ Sp. nahm dagegen ab.

Bei einer Karenz von 5-7 Tagen wurde sowohl eine Abnahme des aktiven Akrosins (-63,16%), als auch des Proakrosins

(-23,21%) beobachtet, damit ergab sich eine Abnahme der Gesamtakrosinaktivität (-35,11%) im Vergleich zur 1-tägigen Karenz.

Das Signifikanzverhalten der unterschiedlichen Ergebnisse wurde mit dem unverbundenen Student-t-Test geprüft; Stichprobenumfang gleich, Varianzen ungleich (Prüfung von zwei Reihen von Meßdaten an hinsichtlich der Karenzzeit unterschiedlichen Ejakulaten).

Signifikante Unterschiede ergaben sich bei unterschiedlicher Karenz für das aktive Akrosin ($p < 0,02$) und die Gesamtakrosinaktivität ($p < 0,02$).

Die Proakrosinaktivität zeigte kein signifikantes Verhalten ($p > 0,20$).

Für die übrigen spermatologischen Parameter wurde ein signifikanter Unterschied der Spermiedichte ($p < 0,001$), der Gesamtspermatozoenzahl ($p < 0,0001$) und der Gesamtzahl beweglicher Spermatozoen ($p < 0,001$) gefunden, die Mittelwerte von Motilität ($p > 0,20$), Morphologie ($p > 0,20$) und Ejakulatvolumen ($p > 0,50$) waren nicht signifikant verändert.

Eine graphische Darstellung der unterschiedlichen Gesamtakrosinaktivität in Abhängigkeit von der Spermatozoenkonzentration und der Karenzzeit erfolgt in Abb. 10. Die Abbildung zeigt die Akrosinwerte in 42 Samenproben von 35 Polyzoospermiepatienten (Gruppen I und III) mit einer Karenzzeit von 5-7 Tagen ($\bar{x} = 6,6d$), in 50 Samenproben von 50 andrologischen Patienten mit Normozoospermie (mittlere Karenz = 5,2d) und in 18 Samenproben von 18 nachuntersuchten Polyzoospermiepatienten (Gruppe II) mit 1(2)-tägiger Karenz ($\bar{x} = 1,1d$).

Für die Polyzoospermie zeigt sich deutlich eine Zunahme der Gesamtakrosinaktivität bei kurzer sexueller Karenzzeit, die Enzymaktivität liegt jedoch auch bei einer mittleren Karenzzeit von nur 1,1 Tagen noch erheblich unter der, bei einer Kontrollgruppe mit Normozoospermie (mittlere Karenz = 5,2d) gefundenen Aktivität.

Tab. 22 Spermioigrammbefunde bei unterschiedlicher Karenzzeit; Messungen bei identischen Patienten mit Polyzoospermie (N=18), der zeitliche Abstand zwischen Erstuntersuchung und Kontrolluntersuchung betrug 1 Woche

	Erstuntersuchung				Kontrolluntersuchung				Signifikanz	
	$\bar{x}$	SD	SEM		$\bar{x}$	SD	SEM			
Karenz (d)	6,78	+0,88	0,21		1,11	+0,32	0,08		25,690	21 < 0,0001
Volumen (ml)	3,04	+1,49	0,35		2,59	+1,23	0,29		0,988	33 > 0,50
Sp.Dichte (Mill.Sp./ml)	278,04	+81,03	19,10		144,10	+103,00	24,30		4,336	33 < 0,001
Ges.Sp.Zahl (Mill.Sp./EJ.)	808,71	+386,56	91,11		321,40	+200,00	47,10		4,750	26 < 0,0001
Morphologie (% normale Sp.)	66,67	+9,65	2,27		63,20	+8,10	1,90		1,169	33 > 0,20
Motilität (% bewegl. Sp.)	45,83	+12,40	1,92		42,80	+9,60	2,30		0,820	32 > 0,20
Ges.Zahl bew. Sp. (Mill.Sp./EJ.)	380,65	+247,37	58,31		136,15	+73,52	17,33		4,020	20 < 0,001
Akt. Akrosin (mU/10 ⁶ Sp.)	0,35	+0,17	0,04		0,95	+0,95	0,22		2,638	18 < 0,02
Proakrosin (mU/10 ⁶ Sp.)	1,72	+0,71	0,17		2,24	+1,92	0,45		1,078	22 > 0,20
Gesamtakrosin (mU/10 ⁶ Sp.)	2,07	+0,76	0,18		3,19	+1,61	0,38		2,669	24 < 0,02

* zweimal wurde eine Karenzzeit von 2d angegeben

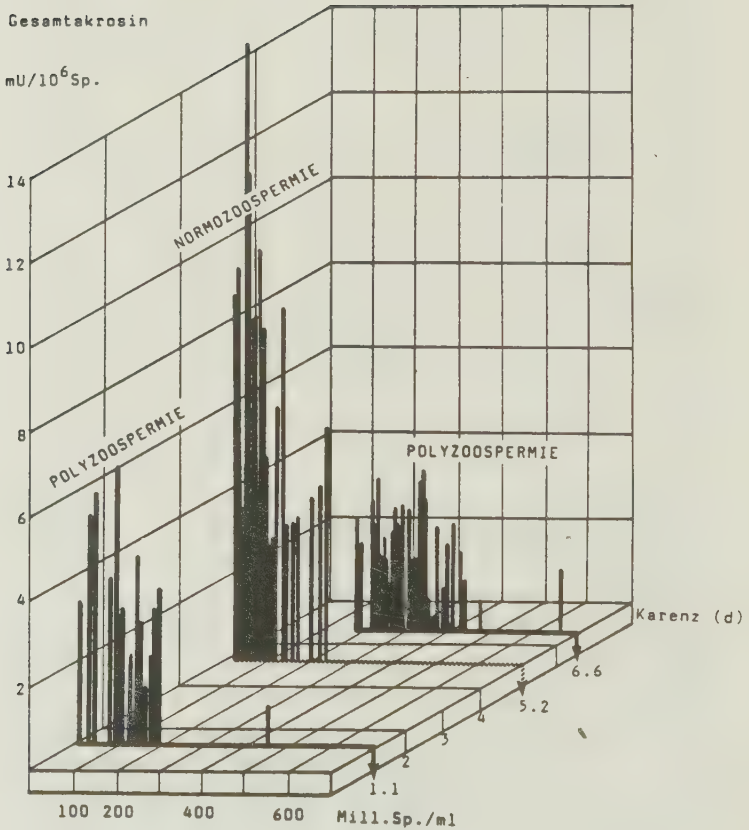


Abb. 10 Gesamtakrosinaktivität in Abhängigkeit von der Spermatozoenkonzentration und der Karenczeit. Erläuterungen im Text

6. Fertilität bei Polyzoospermie

a) Gravidität

Bei 9 von 31 Ehefrauen der verheirateten Männer mit Polyzoospermie bestanden in den Jahren 1969-1984 eine oder mehrere Schwangerschaften (29%), insgesamt war 20mal eine Gravidität angegeben worden. 6 Polyzoospermiepatienten waren Vater von je 1 gesunden Kind im Alter von 5-15 Jahren. Seit der Geburt des ersten Kindes war es jedoch trotz Kinderwunsch bis zum Untersuchungszeitpunkt zu keiner weiteren Konzeption bei den Ehefrauen gekommen. Es bestand also eine sekundäre Ehesterilität (19,4%). Die übrigen 3 Frauen hatten in der Frühschwangerschaft (Mens I-III) mehrere Fehlgeburten erlitten und besaßen keine lebenden Nachkommen (9,6%).

Bei 22 von 31 verheirateten Patienten (71%) bestand somit eine primäre Ehesterilität (Gruppe A in Tab.23), deren Ursache beim männlichen Partner zu suchen war, da mögliche Sterilitätsfaktoren bei den Ehefrauen durch eine komplette Fertilitätsdiagnostik ausgeschlossen werden konnten.

b) Habituelle Aborte

Die Ehefrauen von 3 Polyzoospermiepatienten hatten in den Jahren 1969-1984 insgesamt 14 Aborte erlitten, 2 mit je 3 Fehlgeburten, 1 mit 8 Fehlgeburten, ohne daß es in diesem Zeitraum oder vorher zur termingerechten Geburt eines Kindes gekommen wäre.

Bei 9,6% der Frauen von Polyzoospermiepatienten waren somit habituelle Aborte beobachtet worden.

Die Fehlgeburten waren stets im I. bis III. Monat der Schwangerschaft aufgetreten, die Ursache für die habituellen Aborte konnte nicht festgestellt werden. Da keine Risikofaktoren für die Gravidität bestanden hatten und es jeweils mehrfach hintereinander zu Fehlgeburten gekommen war, muß eine permanente individual-spezifische Störung angenommen werden. Es ist da-

von auszugehen, daß diese Aborte nicht zufällig waren. In Tab.23 sind die Spermaparameter der Ehemänner dieser Frauen mit habituellen Aborten aufgeführt (Gruppe C). Bezieht man die Zahl der Fehlgeburten (14) auf die Zahl tatsächlich bestandener Schwangerschaften (20), so ergibt sich eine Abortrate von 70% bei den in der vorliegenden Studie untersuchten Polyzoospermiepatienten, respektive deren Ehefrauen.

c) Lebendgeburten

Bei den Ehefrauen von 6 Polyzoospermiepatienten hatte 5-15 Jahre vor den im Rahmen dieser Studie durchgeführten Untersuchungen je 1 Gravidität bestanden, die zur termingerechten Geburt eines gesunden Kindes geführt hatte.

Seit der Geburt des ersten Kindes war es jedoch trotz Kinderwunsch zu keinen weiteren Schwangerschaften gekommen, es bestand also eine sekundäre Ehesterilität.

Auch aus dem Grundsatz heraus, "pater semper incertus est", waren wir zunächst geneigt, alle sechs Polyzoospermiepatienten zur infertilen Gruppe zu zählen; während der vorliegenden Untersuchungen kam es jedoch ohne Therapie bei 2 Ehefrauen aus dieser Gruppe zu einer Gravidität, die mittlerweile zur Geburt von je 1 gesunden Kind geführt hat.

In Tab.23 sind die spermatologischen Parameter der verbleibenden 4 Patienten mit sekundärer Ehesterilität (Gruppe B) und die Spermaparameter der 2 Polyzoospermiepatienten (fertile Gruppe), die bereits Vater von je 1 Kind waren und deren Ehefrauen in einem Zeitraum von ungefähr 4 Wochen nach der Samenanalyse erneut konzipierten (Gruppe D) gegenübergestellt.

Auf Grund der niedrigen Fallzahlen für die Gruppe mit habituellen Aborten (N=3) und die fertile "Gruppe" (N=2) sind keine allgemeingültigen Aussagen möglich.

Unabhängig von der kleinen Fallzahl waren die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen (bei gleicher sexueller Ka-

renzzeit von 5-7 Tagen) bezüglich Spermatozoenkonzentration, Gesamtspermatozoenzahl, Volumen, Fruktosegehalt des Seminalplasmas, Motilität, Gesamtzahl beweglicher Spermatozoen und Akrosinaktivität gering und statistisch nicht signifikant.

Die niedrigste Rate morphologisch normaler Spermatozoen ($\bar{x} = 56,3\%$) wurde in der Gruppe mit habituellen Aborten ermittelt, die höchsten Raten für normale Motilität ($\bar{x} = 50\%$) wurde bei den 2 Polyzoospermiepatienten gefunden, deren Ehefrauen im Laufe der Untersuchungen erneut schwanger geworden waren.

Tab. 23 Spermatologische Parameter bei Polyzospermie mit Differenzierung nach Fertilität bzw. Infertilität. Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen

	Infertile Gruppe			Fertile Gruppe	
	A N = 22	B N = 4	C N = 3	D N = 2	
	primäre Ehesterilität	sekundäre Ehesterilität	habituelle Aborte	gesicherte Fertilität	
Alter der Patienten (Jahre)	36,76 $\pm$ 6,50	43,25 $\pm$ 9,18	37,00 $\pm$ 8,19	34,00 $\pm$ 1,41	
Alter der Ehefrau (Jahre)	29,64 $\pm$ 3,48	37,50 $\pm$ 8,23	34,67 $\pm$ 1,53	28,00 $\pm$ 2,82	
Kindernwunsch (Jahre)	4,21 $\pm$ 2,91	8,50 $\pm$ 4,51	6,33 $\pm$ 7,57	7,50 $\pm$ 0,70	
Sp.Dichte (Mill.Sp./Ej.)	305,20 $\pm$ 92,23	289,05 $\pm$ 141,36	310,03 $\pm$ 70,99	331,65 $\pm$ 71,91	
Ges.Sp.Zahl (Mill.Sp./Ej.)	975,89 $\pm$ 466,82	660,48 $\pm$ 218,85	987,80 $\pm$ 177,27	943,35 $\pm$ 778,02	
Volumen (ml)	3,22 $\pm$ 1,40	2,53 $\pm$ 1,08	3,37 $\pm$ 1,19	2,60 $\pm$ 1,70	
Fructose (mg/ml)	2,26 $\pm$ 0,79	1,54 $\pm$ 1,09	2,17 $\pm$ 60,00	1,87 $\pm$ 0,43	
Morphologie (% normale Sp.)	66,55 $\pm$ 11,40	59,00 $\pm$ 5,35	56,33 $\pm$ 4,51	71,50 $\pm$ 7,78	
Motilität (% bewegl. Sp.)	47,96 $\pm$ 12,69	41,25 $\pm$ 6,29	36,67 $\pm$ 2,89	50,00 $\pm$ 0,00	
Ges.Zahl bewegl. Sp. (Mill.Sp./Ej.)	489,00 $\pm$ 294,36	388,07 $\pm$ 134,00	363,00 $\pm$ 80,08	471,65 $\pm$ 309,05	
Akt. Akrosin (ml/10 ⁶ Sp.)	0,39 $\pm$ 0,21	0,22 $\pm$ 0,18	0,45 $\pm$ 0,19	0,21 $\pm$ 0,01	
Proakrosin (ml/10 ⁶ Sp.)	1,73 $\pm$ 0,93	1,25 $\pm$ 0,59	1,70 $\pm$ 0,39	1,69 $\pm$ 0,74	
Gesamtakrosin (ml/10 ⁶ Sp.)	2,02 $\pm$ 0,96	1,48 $\pm$ 0,74	2,16 $\pm$ 0,46	1,89 $\pm$ 0,74	

8. Fertilitätsvergleich zwischen Normozoospermie und Polyzoospermie

Unter Berücksichtigung von zwei Schwangerschaften in der Polyzoospermiegruppe, die erst im Verlauf der vorliegenden Untersuchungen aufgetreten waren und die mittlerweile zur Geburt von zwei gesunden Kindern geführt haben, sowie unter Berücksichtigung einer weiteren Schwangerschaft innerhalb der Normozoospermiegruppe, die inzwischen ebenfalls zur Geburt eines gesunden Kindes führte, erfolgt in Tab. 24 ein Fertilitätsvergleich zwischen Polyzoospermie und Normozoospermie.

Tab. 24 Fertilitätsvergleich zwischen Polyzoospermie und Normozoospermie

	Polyzoospermie	Normozoospermie
Anzahl der verheirateten Patienten (N)	31	48
Kinderwunsch (Jahre)	4,3	2,8
Anzahl der Frauen, bei denen eine Konzeption beobachtet worden war (N)	9	30
Verhältnis in Relation zur Zahl der Frauen insgesamt (%)	29,0 (9/31)	62,5 (30/48)
Schwangerschaften insgesamt (N)	22	34
Lebendgeburten insgesamt (N)	8	29
Verhältnis in Relation zur Zahl der Schwangerschaften insgesamt (%)	36,4 (8/22)	85,3 (29/34)
Fehlgeburten insgesamt (N)	14	5
Verhältnis in Relation zur Zahl der Schwangerschaften insgesamt (%)	63,6 (14/22)	14,7 (5/34)
Frauen mit habituellen Aborten (N)	3	0
Verhältnis in Relation zur Zahl der Frauen insgesamt (%)	9,6 (3/31)	0

Tab. 25 Anamnestiche und klinische Befunde bei einer Polyzospermie

Autor/ Referenz	Hydrozele/ Spermatozele	Varikozele *	einseit. Kryptorchism.	Prostatitis	Gonorrhoe	Hämospemie	Hepatitis
DOEPFNER (17)	4,6%	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.
HORNSTEIN (35)	K.A.	16%	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	37%
RÄTZ (60)	3,33%*	0	0	0	0	3,33%	K.A.
SILLO-SEIDL (95)	K.A.	6,7%	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.
ZIMMERMANN (117)	2,3%	2,3%	2,3%	7,0%	1,6%	14,8%	0
VORLIEGENDE UNTERSUCHUNG	0	5,7%	2,9%	5,7%	2,9%	5,7%	0
Befunde bei 50 andrologischen Patienten mit Normozospermie zum Vergleich							
EIGENE UNTERSUCHUNG	0	3%	0	16%	4%	2%	4%

Lediglich 2 Untersuchungsergebnisse fielen auf:

Bei 14,8% der Patienten beobachtete ZIMMERMANN (117) eine Kombination Polyzoospermie mit Häospermie.

Eine pathogenetische Bedeutung der Erythrozyten für das Zustandekommen erhöhter Spermienzahlen wurde vermutet.

Nach HORNSTEIN (35) hatten, im Vergleich zu einer Normozoospermiegruppe (2%) auffällig viele Polyzoospermiepatienten (37%) früher eine Hepatitis durchgemacht.

Diese Befunde konnten von anderen Autoren nicht bestätigt werden. Wir beobachteten bei unseren Patienten mit Polyzoospermie eine Häospermierate lediglich in 5,7% der Fälle, eine Hepatitis wurde von keinem Patienten angegeben.

Auch ein Vergleich der klinischen und anamnestischen Befunde von 50 andrologischen Patienten mit Normozoospermie ergab keinen Hinweis auf pathogenetisch bedeutsame Vorerkrankungen.

c) Spermioogramm - Befunde

Bei den von uns untersuchten Patienten mit Polyzoospermie lag die mittlere Spermatozoenkonzentration bei 309,8 Mill.Sp./ml. Dieser Wert ist vergleichbar mit den Werten von DOEPFNER ($\bar{x}$ = 337,2), GLEZERMAN und Mitarbeiter ($\bar{x}$ = 313,0), REHAN und Mitarbeiter ($\bar{x}$ = 281,7) und VOGT und Mitarbeiter ($\bar{x}$ = 332,4).

Die deutlich niedrigere Konzentration bei NIENDORF ($\bar{x}$ = 254,6) erklärt sich möglicherweise aus der Auswahl der Patienten: Es wurden selektiv nur Polyzoospermiepatienten untersucht, bei deren Ehefrauen es in der Vergangenheit zu Spontanaborten gekommen war.

NIENDORF (55), RÄTZ (60), SILLÖ-SEIDL (95) und VOGT (104) machen keine Angaben zur Karenzzeit. Da ein Zusammenhang besteht zwischen sexueller Karenz und Spermatozoenzahl (42,56,88), ist eine Beeinflussung der Untersuchungsergebnisse durch eine verringerte (< 4d) oder verlängerte (> 7d) Karenzzeit in diesen Fällen nicht auszuschließen.

Ein Indiz für eine evtl. verlängerte Karenz sind die von SILLÖ-SEIDL gemessenen Ejakulatvolumina ($\bar{x}$ = 5,6ml), die er-

heblich über den von anderen Autoren angegebenen Werten liegen ($\bar{x}$ = 2,9-4,1 ml).

Im Differential-Spermiozytogramm wurden in der vorliegenden Untersuchung bei allen Samenproben >50% morphologisch normale Zellen ($\bar{x}$ = 66,1%) gefunden.

Der Befund einer normalen Morphologie konnte von allen Autoren bestätigt werden, in der Regel wurde jedoch ein etwas höherer Prozentsatz ($\bar{x}$ = 73,0-78,5%) zytomorphologisch unauffälliger Spermatozoen beobachtet, RÄTZ (60) gibt sogar eine Rate von 92,9% an.

Diesen weitgehend vergleichbaren Resultaten für Spermatozoenzahl, Ejakulatvolumen und Zellmorphologie steht eine auffällige Diskrepanz hinsichtlich der quantitativen Motilität bei Polyzoospermie gegenüber.

DOEPFMER (17), GLEZERMAN (26), RÄTZ (60) und REHAN (62) beobachteten normale Motilitätswerte ($\bar{x}$ = 69,7-83,0%), während MORTIMER (53), NIENDORF (55), SCHIRREN (88), SILLIO-SEIDL (95) und Vogt (104) eine zum Teil erheblich verringerte quantitative Motilität der Spermatozoen bei Polyzoospermie festgestellt haben ($\bar{x}$ = 33,3-57,5%). AMELAR (1) berichtet von 2 Fällen mit einer mittleren Spermatozoenbeweglichkeit von nur 13,3%. Dieser Wert besitzt jedoch auf Grund der geringen Fallzahl keine Relevanz und wird daher lediglich zur Darstellung eines Extrembefundes erwähnt.

Die in der vorliegenden Studie ermittelte Motilitätsrate ($\bar{x}$ = 45,3%) bestätigt die Befunde einer deutlich reduzierten Spermatozoenmotilität bei Polyzoospermie (Tab.26).

Die Ursachen für diese Differenz der Ergebnisse sind wohl zum Teil wieder in einer unterschiedlichen Auswahl der Patienten zu suchen.

NIENDORF (55), der nur Polyzoospermiepatienten mit gesicherter Infertilität untersuchte (Tab.26), beobachtete die niedrigste Motilitätsrate ($\bar{x}$ = 33,3%), während REHAN (62) in einer Prävasektomie-Studie (gesicherte Fertilität bei allen

Personen mit Polyzoospermie) eine normale Motilität ($\bar{x} = 74\%$) feststellte.

Die Untersuchungen am eigenen Patientengut scheinen diese Zahlen zu bestätigen. Während die Polyzoospermiepatienten mit gesicherter Fertilität (≥ 2 Lebendgeburten, kein Abort) eine Motilitätsrate von $\bar{x} = 50\%$ aufwiesen, fand sich in der Gruppe mit habituellen Aborten (≥ 3 Fehlgeburten, keine lebenden Nachkommen) lediglich eine Rate von $\bar{x} = 36,7\%$ beweglicher Spermatozoen (Tab.24).

Die Motilitätsrate ($\bar{x} = 83,0\%$) von RÄTZ (60) beweist jedoch, daß die uneinheitliche Patientenauswahl tatsächlich nur zum Teil zur ursächlichen Klärung der unterschiedlichen Motilität bei erhöhten Spermienzahlen beitragen kann:

In der von ihm untersuchten Polyzoospermiegruppe waren 3 Väter mit 1-4 Kindern, die Ehefrauen von 3 weiteren Patienten hatten ausschließlich Fehlgeburten erlitten.

Es läßt sich also lediglich eine Tendenz zur verbesserten Fertilität mit zunehmenden Motilitätsraten annehmen.

Gegen diese Annahme könnten allerdings die Ergebnisse von BARNEA (4) sprechen, der in einer fertilen Polyzoospermiegruppe (I) zwar ebenfalls eine gering erniedrigte Spermatozoenmotilität ($\bar{x} = 59\%$) fand, in einer infertilen Vergleichsgruppe (II) dagegen eine normale Motilitätsrate ($\bar{x} = 63\%$) beobachtete. Diese geringen Unterschiede sollten allerdings nicht zu hoch bewertet werden.

Da BARNEA für die Diagnose Polyzoospermie eine modifizierte Definition (Gesamtzahl der Spermatozoen im Ejakulat > 600 Mill.Sp.) propagiert, sind seine Ergebnisse auch nicht ohne weiteres mit den anderen zu vergleichen (Tab. 26).

Tab. 26 Spermatologische Parameter bei Polyzospermie; Angaben in der Literatur, Mittelwerte

Autor/ Referenz	Karenz (d)	Spermatozoen- dichte (Mill.Sp./ml)	Ges.Sp.- Zahl (Mill.Sp./Ej.)	Volumen (ml)	pH	Morphologie (% norm. Zellen)	Motilität (% Bewegl. Sp.)	Ges. Zahl be- wegl. Sp. (Mill.Sp./Ej.)	Pat. (N)
BARNEA I (4) *	3,0	K.A.	> 600	4,5	K.A.	68,5	59,0	K.A.	24
BARNEA II (4) *	3,0	K.A.	> 600	3,2	K.A.	71,0	63,5	K.A.	7
AMELAR (1)	3,9	1065,8	1658,2	1,6	K.A.	70,3	13,3	213,5	2
DOEPFNER (17)	6,5	337,2	1299,1	4,0	7,2	75,3	69,7	853,7	26
GLEZMAN (26)	4,5	313,0	K.A.	2,9	7,5	73,0	78,0	K.A.	30
NIENDORF (55) **	K.A.	254,6	957,1	3,9	K.A.	78,5	33,3	344,2	12
MORTIMER (53)	3,0	> 250,5	K.A.	2,6	K.A.	60,2	55,3	K.A.	64
RÄTZ (60)	K.A.	248,2	893,5	4,1	K.A.	92,9	83,0	667,1	25
REHAN (62) ***	5,2	281,7	827,1	3,2	K.A.	K.A.	74,0	618,3	15
SILLO-SEIDL (95)	K.A.	255,0	1168,2	5,6	K.A.	K.A.	50,7****	605,4	15
VOGT (104)	K.A.	332,4	K.A.	K.A.	K.A.	75,2	57,5	K.A.	28
EIGNE UNTER- SUCHUNGEN	6,6	309,8	895,6	3,0	7,7	66,1	45,3	419,8	35

*I fertile Gruppe, modifizierte Definition einer Polyzospermie: Gesamtzahl der Spermatozoen > 600 Mill.Sp./Ej.

*II infertile Gruppe

** bei allen Ehefrauen der Polyzospermiepatienten war es zu spontanen Aborten gekommen

*** Präsektomie-Studie, alle untersuchten Personen mit Polyzospermie waren Väter von 2-7 Kindern

**** progressive Beweglichkeit ohne Anteil der mäßig beweglichen Spermatozoen

Einige Autoren berichten über eine erhöhte Rate von Spermatozoenagglutinationen bei Polyzoospermie. In der vorliegenden Studie bestand bei zwei Polyzoospermiepatienten (5,7%) der Verdacht auf eine Kopf-zu-Kopf-Spermatozoenagglutination. Dieser Verdacht bestätigte sich bei nachfolgend durchgeführten immologischen Untersuchungen nicht.

ZIMMERMANN (117), der bei 14,8% der untersuchten Polyzoospermiepatienten eine Hämospermie beobachtet hatte, schreibt den Erythrozyten eine pathogenetische Bedeutung für das Zustandekommen einer Polyzoospermie zu.

SILLO-SEIDL (95) vermutet, daß der hohe Eiweißgehalt der Spermatozoen bei einer erhöhten Spermatozoenzahl vermehrt zu Antigen-Antikörper-Reaktionen führen könnte und, daß die bei Polyzoospermie häufig beobachtete Infertilität auf eine immunologische Reaktion (durch Antikörperbildung der Ehefrau) zurückzuführen sei.

Diese Theorie wird durch die Untersuchungen von BARNEA (4) in Frage gestellt. Zwar berichtet er ebenfalls von einer erhöhten Agglutinationsrate bei Polyzoospermie (71,3% in der infertilen Gruppe), aber er stellte auch bei einer fertilen Vergleichsgruppe mit Polyzoospermie (> 600 Mill.Sp./Ej.) eine deutlich erhöhte Spermatozoenagglutination in 51,6% der Fälle fest. BARNEA macht jedoch keine Angaben darüber, ob immunologische Untersuchungen durchgeführt wurden, die eine Antikörperbildung bei Polyzoospermie bestätigen würden.

In diesem Zusammenhang sei auf die Arbeiten von RÜMKE u. HELLINGA (67) über die Bedeutung der Spermienagglutination als eine mögliche Ursache der männlichen Infertilität hingewiesen. Es wurde vermutet, daß durch eine abnorme Resorption des Spermas eine Entstehung von Auto-Antikörpern begünstigt werden könnte, die zur Agglutination, Immobilisation und letztendlich zur Spermioolyse der Samenzellen führt.

RÜMKE und Mitarbeiter (68) stellten jedoch in einer späteren retrospektiven Studie heraus, daß eine Infertilität im Allge-

meinen nicht auf Spermatozoenagglutination zurückzuführen sei, obwohl unzweifelhaft ein Zusammenhang besteht, zwischen verminderter Fertilität und erhöhter Spermatozoenagglutination.

Tab.27 Spermatozoenagglutination bei Polyzoospermie

Autor/Referenz	Agglutination	Inzidenz
BARNEA I (4)*	↑	51,6%
BARNEA II (4)**	↑	71,3%
DOEPFMER (17)	↑	K.A.
RÄTZ (60)***	↑	4,0%
SILLO-SEIDL (95)	↑	K.A.
ZIMMERMANN (117)	↑	18,6%
VORLIEGENDE STUDIE	↑	5,7%****

* Polyzoospermiepat. mit gesicherter Fertilität

** infertile Polyzoospermiegruppe

*** 1 Fall mit Schwanzagglutination der Spermatozoen

**** Verdacht auf Agglutination, durch immunologische Untersuchungen nicht bestätigt

↑ erhöhte Agglutinationsrate

d) Hormonbestimmungen im Blutserum

Die Untersuchung der Serumhormonspiegel ergab ebenfalls keinen Aufschluß über einen allen Polyzoospermiepatienten gemeinsamen Befund.

Für die Gonadotropine FSH und LH und das Androgen Testosteron, deren direkte und indirekte Wirkung u.a. eine korrekt ablaufende Spermiogenese in den Testes steuert und reguliert, wurden bei allen Polyzoospermiepatienten Normalwerte gefunden (Tab. 15).

Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit BARNEA (4), der sowohl in der "fertilen Gruppe" als auch in der "infertilen Gruppe" der von ihm untersuchten Patienten mit Polyzoospermie keinen Unterschied zu einer normozoospermen Vergleichsgruppe fand; SINGER (96) beobachtete ebenfalls normale Serumhormonspiegel für FSH, LH und Testosteron.

Für die weiterhin untersuchten Hormone Prolaktin und Östradiol lagen die mittleren Serumspiegel ebenso im Normbereich. Hier wurden jedoch bei einzelnen Polyzoospermiepatienten geringe individuelle Schwankungen der Hormonwerte nach oben festgestellt (Tab. 15).

Das Hypophysenvorderlappenhormon Prolaktin, das auch als das dritte Gonadotropin bezeichnet wird, war bei 25% der von uns untersuchten Patienten über die Norm ($\leq 11,0$ ng/ml) erhöht. Im Gegensatz dazu fand Singer (96) bei 60% der Polyzoospermiepatienten erniedrigte Serumprolaktinspiegel.

Ein spezifisches Zielorgan des Prolaktin ist beim Mann nicht bekannt. Es gibt allerdings Hinweise auf Störungen der Spermio-genese bei pathologischen Hyperprolaktinämien - vermutlich blockiert PRL die Gonadotropinrezeptoren an den Testes (40). Untersuchungen von RJOSK und SCHILL (64) ergaben jedoch in Übereinstimmung mit anderen Arbeitsgruppen keinen Anhalt für eine Bedeutung des Prolaktin für die männliche Fertilität.

Mit der Frage einer hormonellen Regulation der männlichen Fertilität haben sich zahlreiche Untersuchungsgruppen beschäftigt. Eine Übersicht findet sich bei CHANG (12). Diskutiert wird unter anderem eine Begünstigung des Kapazitationsvorgangs durch Östrogene (7).

Wie bereits ausführlich dargelegt, erlangen Spermatozoen erst nach Durchlaufen eines spezifischen, auf biochemischen Reaktionen beruhenden Reifungsprozesses die Fähigkeit zur Fertilisation. Dieser Kapazitationsprozeß wird durch die Akrosom-Reaktion mit der Freisetzung intraakrosomaler Penetrationsenzyme beendet.

Unsere Untersuchungen haben gezeigt, daß die Enzymaktivität des Akrosin, eines akrosomalen Schlüsselenzyms für die Durchdringung der Eizelle beim Befruchtungsvorgang, bei Polyzoospermie signifikant erniedrigt ist.

Gleichzeitig fanden wir eine geringe Erhöhung der Serumhormonspiegel von Östradiol bei 52,6% der untersuchten Polyzoospermiepatienten .

Geht man davon aus, daß das bei Polyzoospermie in seiner Aktivität verringerte akrosomale Enzym Akrosin durch Interaktion mit dem Akrosininhibitor HUSI II direkt am Kapazitationsprozeß beteiligt ist (15,75,87), dann könnte die beobachtete Östradiolerhöhung im Serum einen Versuch des Organismus darstellen, die, den Reifungsprozeß der Spermatozoen gefährdende, akrosomale Minderausstattung des Spermatozoenakrosoms funktionell zu kompensieren.

Die Bedeutung dieser Hypothese wird jedoch relativiert durch den Mittelwert der Östradiolspiegel aller, von uns untersuchten Polyzoospermiepatienten. Dieser liegt, trotz individueller Schwankungen nach oben, mit 30,9 pg/ml innerhalb der Norm (12,0-34,0 pg/ml).

Es ließ sich zeigen, daß die Mittelwerte der Serumspiegel für FSH, LH, T, PRL und Östradiol bei den von uns untersuchten Polyzoospermiepatienten im Normbereich lagen. Ein Zusammenhang zwischen Sub- bzw. Infertilität und hormonellen Regulationsstörungen ist somit bei Polyzoospermie wenig wahrscheinlich.

e) Initialfruktose im Seminalplasma

Die Bestimmung der Spermaplasmafruktose stellt einen aussagekräftigen biochemischen Parameter zur Beurteilung des Spermogramms dar. Die Höhe der Fruktosespiegels charakterisiert die sekretorische Leistung der Bläschendrüsen und ist Indikator für eine aus reichende Androgenstimulation der akzessorischen Geschlechtsdrüsen (73).

Eine verminderte oder fehlende Spermaplasmafruktose bedingt wahrscheinlich eine Einschränkung der Fertilität (88).

Bei einem Teil der Polyzoospermiepatienten wurde eine erniedrigte Initialfruktose im Seminalplasma gemessen. Die Inzidenzrate von gering bis deutlich erniedrigten Fruktosewerten ($< 1,2$ mg/ml) reicht von 12,1% der untersuchten Patienten in der vorliegenden Studie bis 43,3% bei SINGER (96).

SCHILL (83) fand in einer Gruppe fertiler Männer, mit einer durchschnittlichen Spermatozoenkonzentration von 42 Mill.Sp./ml, deren Samen nahe dem Konzeptionszeitpunkt der Ehefrau (innerhalb ± 10 Wochen) untersucht worden war, zu 95% einen Fruktosewert $> 1,0$ mg/ml; bei Werten $< 1,0$ mg/ml wurde eine signifikante Abnahme der Konzeptionswahrscheinlichkeit beobachtet.

Da in den in Tab. 28 zusammengefaßten Polyzoospermiepatienten nur selten über Schwangerschaften berichtet wird, die zur termingerechten Geburt eines gesunden Kindes geführt haben (ein Überblick über die beobachtete Häufigkeit einer Gravidität einschließlich Fehlgeburten wird in Tab. 29 und 30 gegeben), andererseits aber zwischen 56,3 und 87,9% der Patienten Fruktosewerte im Normbereich ($> 1,2$ mg/ml) aufweisen, ist die alleinige Ursache für die beobachtete Sub- bzw. Infertilität bei Polyzoospermie sicher nicht in erniedrigten Fruktosespiegeln im Seminalplasma zu sehen. Im eigenen Patientengut waren die Fruktosewerte bei 93,9% der Polyzoospermiepatienten $> 1,0$ mg/ml.

Eine verringerte Initialfruktose im Spermaplasma kann auch zurückgeführt werden auf eine erhöhte Motilität (63), eine verlängerte Karenzzeit $> 8d$ (88), Testosteronmangel (52) und/oder zunehmend höheres Lebensalter (47,52,88). Das Ejakulatvolumen korreliert positiv mit der Fruktosekonzentration im Seminalplasma (63).

Diese Zusammenhänge können aus den in Tab. 28 aufgelisteten Da-

ten bestätigt* und widerlegt** werden. Es zeigt sich einmal mehr die Wichtigkeit einheitlicher Standardkriterien für die Samenanalyse und vollständiger Angaben bezüglich Patientenanamnese und Untersuchungsbefunde.

-
- * z.B. SINGER (96): niedriges Ejakulatvolumen ($\bar{x}$ = 2,4ml) bei deutlich verringerter Fruktosekonzentration in 43% der Fälle

HORNSTEIN (35): vergleichsweise hohes Durchschnittsalter ($\bar{x}$ = 35 Jahre) mit deutlich verringerter Fruktosekonzentration in 32% der Fälle

VORLIEGENDE STUDIE: deutlich erniedrigte Motilitätsrate ($\bar{x}$ = 45,3% bei in 87,9% der Fälle normaler Fruktosekonzentration ($> 1,2$ mg/ml)

- ** z.B. RÄTZ (60): überdurchschnittliche Motilität ($\bar{x}$ = 83%) bei mäßig erniedrigten Fruktosewerten in 20% der Fälle

GLEZERMAN (26): hohe quantitative Motilität ($\bar{x}$ = 78%) bei einer nur in 13,3% der Fälle deutlich verringerten Fruktosekonzentration ($< 1,2$ mg/ml)

VORLIEGENDE STUDIE: relativ hohes Durchschnittsalter ($\bar{x}$ = 36,7) bei einer nur in 12,1% der Fälle verringerten Fruktosekonzentration ($< 1,2$ mg/ml)

Tab. 28 Initialfruktose im Seminalplasma bei Polyzospermie

Autor/Referenz	Initialfruktose ($\geq 1,2\text{mg/ml}$)	Inzidenzrate (% der unters. Patienten)	Motilität (% bewegl.-Sp.)	Volumen (ml)	Alter der unters. Pat. (Jahre)	Karenz (d)
BARNEA I (4)	↑	25,0	59,0	4,5	28	3,0
BARNEA II (4)	↑	14,2	63,5	3,2	28	3,0
DOEPFNER (17)	↑	26,9	69,7	4,0	35	6,5
GLEZERMAN (26)	↑	13,3	78,0	2,9	33	4,5
HORNSTEIN (35)	↑	32,0	K.A.**	K.A.	35 (26-60)	K.A.
JOEL (38)*	↑	29,5	K.A.	K.A.	23-51	K.A.
RÄTZ (60)	↑	20,0	83,0	4,1	31	K.A.
SCHIRREN (88)	↑	35,5	K.A.***	K.A.	K.A.	K.A.
SINGER (96)****	↑	43,3	54,3	2,4	K.A.	4,0
VOGT (104)	↑	25,0	57,5	K.A.*****	20-32	K.A.
VORLIEGENDE STUDIE	↑ ↑	6,0 6,1	45,3	3,0	36,7 (22-53)	6,6

* Hyperspermie III. Grades ($> 250 \text{ Mill. Sp./ml}$)
 ** 33,3% der Patienten mit Polyzospermie hatten Motilitätswerte $< 50\%$
 *** 21,3% der Polyzospermiepatienten zeigten eine Motilität $< 50\%$
 **** Spermatozoenkonzentration $> 200 \text{ Mill. Sp./ml}$
 ***** 85% der Polyzospermiepatienten hatten Volumina von 2-6 ml
 ↑ mäßig erniedrigte Fruktosewerte
 ↑ deutlich verringerte Initialfruktose

2) Fertilität

a) Gravidität

Bei insgesamt 9 von 31 Ehefrauen (29,0%) der in diese Studie aufgenommenen verheirateten Polyzoospermiepatienten hatten in der Vergangenheit eine oder mehrere Schwangerschaften bestanden.

Diese Rate korrespondiert mit den in der Literatur angegebenen Schwangerschaftsraten (22,5 bis 38,7%) bei Polyzoospermie (Tab. 29).

Der Vergleich mit Normozoospermiepatienten ergab eine Schwangerschaftsrate von 62,5%; d.h. nach einem mittleren Zeitintervall von 2,8 Jahren Kinderwunsch bei Normozoospermiepatienten lag die Rate der beobachteten Schwangerschaften bereits um mehr als 100% über den Zahlen bei Polyzoospermiepatienten (Kinderwunsch seit durchschnittlich 4,3 Jahren).

Diese Ergebnisse machen eine Subfertilität bei Polyzoospermie wahrscheinlich, abschließende Ergebnisse sind allerdings erst nach einem längeren Beobachtungszeitraum zu erwarten.

Tab. 29 Inzidenzraten einer Gravidität bei Polyzoospermie

Autor/ Referenz	Zahl der unter- sucht. Patienten	Schwanger- schaften
GLEZERMAN (26)	30	38,7%
SCHIRREN (88)	169	22,5%
SILLO-SEIDL (95)	15	33,3%
VORLIEG. STUDIE	31	29,0%
Schwangerschaftsrate bei 48 andrologischen Patienten mit Nor- mozoospermie		
Eigene Untersuchung	48	62,5%

b) Fehlgeburten und habituelle Aborte

Bei 3 Ehefrauen der von uns untersuchten Polyzoospermiepatienten war es zu mehreren Aborten gekommen (3 bis 8); insgesamt wurden 14 Frühaborte beobachtet. Bezieht man die Gesamtzahl der Fehlgeburten auf die Zahl der untersuchten Polyzoospermiepatienten, so ergibt sich eine Abortrate von 45,1%.

Die Fehlgeburtenrate bei Normozoospermie betrug demgegenüber 10,4% (Anzahl der Aborte bezogen auf die Zahl der untersuchten Normozoospermiepatienten).

HOMMONAI und Mitarbeiter (34) beobachteten in einer retrospektiven Studie bei 534 Schwangerschaften 5,8% Frühaborte, 14% wiederholte und 12,2% habituelle Aborte (≥ 3 Fehlgeburten, keine lebende Nachkommenschaft), wobei in der Gruppe mit wiederholten und habituellen Aborten die Tendenz zur Polyzoospermie signifikant erhöht war.

Zu demselben Ergebnis kamen MCLEOD und GOLD (43), sie berichteten von 65 Fällen mit habituellen Aborten, bei denen sich der Anteil erhöhter Spermatozoenkonzentrationen signifikant von einer fertilen Vergleichsgruppe (≥ 3 lebende Nachkommen, keine Fehlgeburten) unterschied. 64% in der Gruppe mit ≥ 3 Fehlgeburten wiesen eine Spermatozoenkonzentration > 100 Mill.Sp./ml auf, 26% der Fälle > 200 Mill.Sp./ml. Im fertilen Vergleichskollektiv waren es dagegen nur 44% mit einer Spermatozoenkonzentration > 100 Mill.Sp./ml und 14% mit einer Konzentration > 200 Mill.Sp./ml.

Der Zusammenhang zwischen Polyzoospermie und erhöhter Fehlgeburtenrate in der Frühschwangerschaft wird durch unsere Untersuchungen bestätigt.

In Tab. 30 sind die Angaben verschiedener Autoren bezüglich der Häufigkeit von Fehlgeburten bei Polyzoospermie zusammengefaßt.

Unterschiedliche Prozentzahlen der beobachteten Aborte bei Polyzoospermie erklären sich aus der meist nicht erfolgten Differenzierung Frühaborte - Spätaborte und aus unterschiedli-

chen Untersuchungskriterien (vgl. Tab. 26).

Tab. 30 Fehlgeburten bei Polyzoospermie, bezogen auf die Zahl der untersuchten Patienten

Autor/Referenz	N	Aborte
BARNEA (4)	31	25,8%
DOEPFMER (17)	22	22,7%
GLEZERMAN (26)	30	10,0%
HORNSTEIN (35)	25	8,0%
JOEL (37)	71	29,6%
RÄTZ (60)	30	16,7%
REHAN (62)	15	40,0%
SILLO-SEIDL (95)	15	13,3%
VOGT (104)	28	24,0%
ZIMMERMANN (117)	43	23,3%
VORLIEGENDE STUDIE	31	45,1%

Fehlgeburten bei Normozoospermiepatienten zum Vergleich

Eigene Untersuchung	48	10,4%
---------------------	----	-------

REHAN (62) verglich die von ihm beobachtete Fehlgeburtenrate bei Polyzoospermie (40%) mit anderen Gruppen andrologischer Patienten.

Die getrennt nach Rasse, Alter, Religion, Zahl der Kinder, Ejakulatvolumen, Motilitätsrate < 60%, Morphologie < 60% normale Zellen und Oligozoospermie vorgenommene Untersuchung erbrachte eine kollektive Fehlgeburtenrate von 6,6%, bei Männern mit erwiesener Fertilität (Prävasektomiestudie).

Die Unterschiede bezüglich der Abortraten, die im Vergleich zur (fertilen) Polyzoospermiegruppe gefunden wurden, waren für alle Vergleichsgruppen signifikant.

Das häufig beobachtete Zusammentreffen von Polyzoospermie und Spontanabort bei normalem gynäkologischen Befund der Ehefrauen erlaubt, mit der nötigen kritischen Distanz, die Aussage, daß die Polyzoospermie als pathologischer Spermabefund gewertet werden muß.

Dies wird unterstrichen durch die von verschiedenen Autoren angegebenen Fehlgeburtenraten, die sich nicht allein auf die Zahl der untersuchten Polyzoospermiepatienten insgesamt beziehen, sondern auch die Erstellung einer Relation zu den tatsächlich beobachteten Schwangerschaften bei Polyzoospermie erlauben (Tab. 31).

Bezieht man die Zahl der Fehlgeburten auf die Zahl tatsächlich bestandener Schwangerschaften, so ergibt sich eine Abortrate von 63,6% bei den in der vorliegenden Studie untersuchten Polyzoospermiepatienten, respektive deren Ehefrauen. Die Vergleichszahlen bei Normozoospermie ergaben eine Abortrate von 14,7%, bezogen auf die Zahl beobachteter Schwangerschaften.

Tab. 31 Fehlgeburtenrate bei Polyzoospermie, in Relation zur Zahl der tatsächlich beobachteten Schwangerschaften

Autor/Referenz	Aborte
BARNEA (4)	33%
DOEPFMER (17)	59%
GLEZERMAN (26)	25%
RÄTZ (60)	50%
REHAN (62)	34%
SILLO-SEIDL (95)	25%
VORLIEGENDE STUDIE	64%

Fehlgeburten bei Normozoospermie in Relation zur Schwangerschaftsrate

REHAN (62)	7%
EIGENE UNTERSUCHUNG	15%

Bei 10% der Frauen von Polyzoospermiepatienten in der vorliegenden Studie waren habituelle Aborte (≥ 3 Fehlgeburten, keine lebenden Nachkommen) beobachtet worden. Bei unseren Normozoospermiepatienten wurden demgegenüber keine habituellen Aborte beobachtet.

Diese im eigenen Patientengut gefundenen Zahlen verdeutlichen eindrucksvoll die von den zitierten Autoren beobachtete Tendenz zu einer erhöhten Fehlgeburtenrate mit einer über die Norm erhöhten Spermatozoenkonzentration.

Bei aller Zurückhaltung gegenüber der Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener Untersuchungen könnten die, gegenüber einer normozoospermen Vergleichsgruppe 4,9-fach (REHAN) bzw. 4,3-fach (eigene Untersuchung) erhöhten Fehlgeburtenraten bei Polyzoospermie eine ätio-pathogenetische Ursache für die beobachtete Sub.- bzw. Infertilität wahrscheinlich machen.

II. Das Akrosin-Akrosininhibitor-System

Bei Polyzoospermie werden nur selten erhöhte Raten von Spermatozoenfehlformen beobachtet (siehe Tab. 26).

Eine Erklärung für die häufig festgestellte Infertilität dieser Patienten ließ sich bisher nicht finden. Der Zusammenhang einer erhöhten Spermatozoenzahl mit verschiedenen spermatologischen Parametern ist gering und bei einzelnen Autoren oft gegenteilig (s. D.I.1).

Als mögliche Ursache für die Infertilität bei Polyzoospermie wurde eine erniedrigte Spermatozoen-DNS diskutiert, wie MEYHÖFER (50) mit Hilfe mikrospektrophotometrischer Nukleinsäurebestimmungen nachweisen konnte. Dem widersprechen die Ergebnisse von BARNEA (4), der in einer fertilen und infertilen Gruppe von Polyzoospermiepatienten übereinstimmend normale DNS-Werte festgestellt hat (Tab. 32).

Tab. 32 Spermatozoen-DNS bei Polyzoospermie

Autor/ Referenz	DNS	Inzidenz %
BARNEA I (4)*	normal	100
BARNEA II (4)*	normal	100
JOEL (39)	erniedrigt	13
MEYHÖFER (50)	erniedrigt	K.A.
VOGT (104)**	erniedrigt	31
	(Impulsrate)	

* I Polyzoospermiepatienten mit gesicherter Fertilität
II infertile Gruppe

** Impulszytrophotometrische Analyse bei Poly-Asthenozoospermiepatienten

Impulszytrophotometrische Untersuchungen der Spermatozoen-DNS ergaben allerdings eine signifikant erniedrigte Impulszahl im 1c-Bereich (haploider Gipfel) und eine deutliche Erhöhung der Impulsrate im hypohaploiden Bereich (in dem unreife und desintegrierte Spermien zur Darstellung kommen) bei 31% der Poly-Asthenozoospermiepatienten (104).

Ein weiterer Ansatzpunkt für die Klärung der Pathogenese einer Polyzoospermie ergab sich aus der biochemischen Analyse der akrosomalen Enzymausstattung von Spermatozoen aus polyzoospermen Ejakulaten.

SCHILL (71) hatte bereits 1974 bei zwei Polyzoospermiepatienten erniedrigte Akrosinwerte der Spermatozoen gefunden.

Die Wichtigkeit des Penetrationsenzym Akrosin für den eigentlichen Befruchtungsvorgang wurde in der Folge durch zahlreiche Untersuchungen bestätigt, ein regulativer Mechanismus zur Steuerung der Akrosinwirkung wurde in Form des Akrosin-Akrosininhibitor-Komplexes nachgewiesen und im Detail untersucht (s. B.II.1-7).

Die klinische Bedeutung der Akrosinmessung in menschlichen Spermatozoen war bisher beschränkt auf die erweiterte Fertilitätsdiagnostik bei erhöhten Spermienfehlformen. RAFFI und Mitarbeiter (61) konnten zeigen, daß die Akrosinaktivität sich mit einer Zunahme pathologischer Samenzellen im Ejakulat deutlich verringerte.

Bei Globozoospermie mit 100% akrosomlosen Rundkopfspermatozoen (auf Grund einer primären Reifungsstörung während der Spermiogenese) besteht keinerlei Fertilisierungskapazität, da die Penetrationsenzyme Hyaluronidase, CPE und das an der inneren akrosomalen Membran angelagerte Akrosin fehlen. Die zur Differentialdiagnose einer therapeutisch nicht beeinflussbaren Infertilität bei Globozoospermie durchzuführende Akrosinbestimmung im Ejakulat fällt negativ aus (13,32,75,108).

In der vorliegenden Studie konnte unter Berücksichtigung aller

spermatologischen und anamnestischen Parameter bisher kein pathologischer Faktor gefunden werden, der allen 35 Polyzoospermiepatienten gemeinsam ist und die eingeschränkte Fertilität in dieser Gruppe erklären könnte.

Akrosinaktivitätsbestimmungen bei Patienten mit anders nicht erklärbarer Infertilität (normales Spermiogramm, klinische Untersuchung unauffällig) ließen einen Zusammenhang zwischen Sub- bzw. Infertilität und erniedrigter Akrosinaktivität vermuten. So war in der infertilen Gruppe der Akrosingehalt der Spermatozoen sowohl nach der enzymatischen Aktivitätsbestimmung, als auch nach der Aktivitätsbestimmung mittels Radioimmunoassay signifikant gegenüber einer fertilen Vergleichsgruppe erniedrigt (51).

Da von verschiedenen Seiten auf die Abhängigkeit der Akrosinaktivität von der Spermatozoenkonzentration hingewiesen wird, (28,59,75,89,90), wurde in der vorliegenden Studie erstmals in einer größeren Gruppe von Patienten mit Polyzoospermie die Akrosinaktivität der Spermatozoen bestimmt und mit den in einer Normozoospermiegruppe gemessenen Werten verglichen.

Weiterhin wurde geprüft, inwieweit die Ergebnisse der Enzymaktivitätsmessungen bei identischen Patienten reproduzierbar sind, und welchen Einfluß die sexuelle Karenzzeit auf die Gesamtakrosinaktivität und den Status der Proenzymaktivierung im Verhältnis zum Gesamtzym hat.

III. Das funktionell defekte Akrosom und seine ätiopathogenetische Bedeutung für die Infertilität bei Polyzoospermie

In der vorliegenden Studie konnte die zuerst von SCHILL (71) gemachte Beobachtung einer erniedrigten Akrosinaktivität in Spermatozoen von Polyzoospermiepatienten bestätigt werden. In allen Samenproben der untersuchten Patienten wurde eine beträchtliche Verringerung des aktiven Enzyms (- 75,7%), des Proakrosin (- 42,8%) und der Gesamtakrosinaktivität (- 62,3%) gegenüber einer Normozoospermiegruppe gefunden (Abb. 9a und 9b). Der Unterschied ist, sowohl für die Form des aktiven Enzyms, als auch für die Proenzymform und für das Gesamtakrosin hoch signifikant ($p < 0,0001$).

Ein Vergleich der Mittelwerte des prozentualen Proenzymanteils an der Gesamtakrosinaktivität erbrachte einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) der beiden Gruppen auf den 5%-Niveau, mit einem relativ höheren Proenzymanteil bei Polyzoospermie (78,8%) gegenüber Normozoospermie (71,1%).

Diese Untersuchungen legen den Schluß nahe, daß die Ursache der bei Polyzoospermie häufig beobachteten Sub- bzw. Infertilität in einer verringerten proteolytischen Aktivität des für den Befruchtungsvorgang notwendigen Zona-Pentrationsenzyms Akrosin liegt, und daß auch die Aktivierung des Enzyms aus der enzymatisch inaktiven Zymogen-Form nicht in ausreichendem und einem mit Normozoospermie vergleichbaren Ausmaß stattfindet.

Bisher unveröffentlichte immunfluoreszenzmikroskopische Untersuchungen an demselben Untersuchungsmaterial unter Verwendung von kreuzreagierenden Antikörpern gegen Eberakrosin zeigten, daß der prozentuale Anteil Akrosin-negativer Spermatozoen bei Polyzoospermie gegenüber der Normozoospermiegruppe unverändert war, d.h. daß eine erniedrigte Akrosinaktivität/ 10^6 Spermatozoen auf einen verringerten Akrosingehalt pro Spermatozoon zurückzuführen ist und nicht auf eine erhöhte Anzahl frühzeitig desintegrierter oder Akrosin-negativer Spermatozoen im Ejakulat.

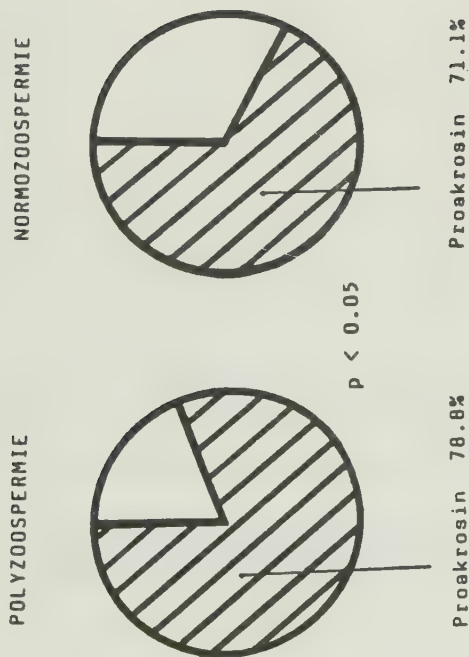


Abb. 11 Proenzymanteil an der Gesamtakrosinaktivität

Ein Vergleich der Gesamtakrosinaktivität und des prozentualen Anteils an Proenzym und aktivem Akrosin bei identischen Personen erbrachte bei gleicher sexueller Karenzzeit keinen signifikanten Unterschied ($p > 0,50$). Die Frage nach individuellen physiologischen Schwankungen der Akrosinaktivität muß daher verneint werden (Tab. 20).

Von Interesse war der Einfluß der sexuellen Karenzzeit auf die Höhe der Akrosinaktivität bei Polyzoospermie. Um zu prüfen, ob durch eine kurze Karenzzeit die erniedrigte Enzymaktivität des Akrosin normalisiert werden könnte, wurden bei insgesamt 18 von 35 Polyzoospermiepatienten innerhalb 1 Woche alle spermatologischen Parameter (einschließlich Gesamtakrosin, aktivem Akrosin und Proakrosin) sowohl bei einer Karenzzeit von 5-7 Tagen ($\bar{x} = 6,8d$), als auch bei einer Karenz von nur 1(2) Tag(en) ($\bar{x} = 1,1d$) untersucht (Tab. 22). Signifikante Unterschiede für die Spermatozoenkonzentration ($p < 0,001$), Gesamtspermatozoenzahl ($p < 0,0001$) und die Gesamtzahl beweglicher Spermatozoen im Ejakulat ($p < 0,001$) bestätigen die auch von anderen Autoren (42,56,88) beobachtete Abhängigkeit dieser Parameter von der sexuellen Karenzzeit.

Die Verringerung der Gesamtakrosinaktivität ($- 37,9\%$) bei der Polyzoospermiegruppe war auch mit 1-tägiger Karenz im Vergleich zur Normozoospermiegruppe signifikant ($p < 0,01$), obwohl sich mit kurzer Karenzzeit die Proteinaseaktivität beträchtlich erhöht hatte.

In Tab. 33 sind die Ergebnisse der Gesamtakrosinbestimmungen bei Polyzoospermie und Normozoospermie nochmals zusammengefaßt.

Tab. 33 Erniedrigte Gesamtakrosinaktivität bei Polyzoospermie mit einer Karenzzeit von 5-7 Tagen und 1(2) Tag(en) im Vergleich zu Normozoospermie (Karenz 5-7 Tage)

Polyzoospermie Karenz $\bar{x}$ = 6,6,d A (N=35)	Polyzoospermie Karenz $\bar{x}$ = 1,1,d B (N=18)	Normozoospermie Karenz $\bar{x}$ = 5,2d C (N=50)
$1,94 \pm 0,86 \text{ mU}/10^6 \text{ Sp.}$	$3,19 \pm 1,62$	$5,14 \pm 2,69$
Signifikanz	A/C B/C	$p < 0,0001$ $p < 0.01$

Beim Vergleich der Gesamtakrosinaktivität/ 10^6 Spermatozoen bei identischen Polyzoospermiepatienten mit 1-tägiger und 5-7-tägiger Karenz (Tab. 22) zeigte sich eine signifikant niedrigere Gesamtakrosinaktivität (- 35,1%) in der Gruppe mit verlängerter Karenzzeit ($p < 0,02$). Dasselbe gilt für die Aktivität des aktiven Enzyms ohne Proenzymanteil, hier wurde ebenfalls eine signifikante Abnahme (- 63,2%) des Akrosingehalts/ 10^6 Sp. beobachtet ($p < 0,02$).

Die Proakrosinaktivität allerdings war nicht signifikant verändert ($p > 0,20$).

Dies läßt vermuten, daß die Proakrosinaktivierung bei Polyzoospermie gestört ist.

Da sich der Proakrosinwert mit verlängerter sexueller Karenzzeit nicht (signifikant) verringert, könnte die Proenzymaktivierung entweder extrem verlangsamt sein, oder aber sie findet nicht statt, weil das Katalysatorenzym für die Aktivierung fehlt.

Untersuchungen von MCRORIE und Mitarbeiter (66) weisen auf ein "converting enzyme" hin, das durch seine proteolytische Wirkung das aktive Akrosin aus seiner Proenzymform freisetzt. Inwieweit dieses, als Acrolysin bezeichnete Katalysatorenzym an einer pro-

akrosinaktivierung beteiligt ist, muß durch weitere Studien geprüft werden. Bei Polyzoospermie sollte nach den vorliegenden Ergebnissen einer Autokatalyse durch bereits aktiviertes Akrosin, wie sie von POLAKOSKI und PARRISH (58) ähnlich der Enzymaktivierung von Trypsinogen durch Trypsin zur Diskussion gestellt wird, unter Berücksichtigung der relativ geringen und statistisch nicht signifikanten Verringerung des Proenzym im Verhältnis zum enzymatisch aktiven Akrosin bei verlängerter sexueller Karenzzeit, nur eine untergeordnete Bedeutung zugesprochen werden.

Wie Untersuchungen von ZUKERMAN und Mitarbeiter (118) gezeigt haben, erhöht sich die Gesamtspermatozoenzahl im Ejakulat von Polyzoospermiepatienten nach verlängerter Karenzzeit signifikant. Diese Ergebnisse werden durch die vorliegende Untersuchung bestätigt (vgl. Tab. 22). Während die durchschnittliche Gesamtspermatozoenzahl bei 18 von uns untersuchten Polyzoospermiepatienten nach 1(2) Tag(en) Karenz ($\bar{x}$ = 1,1d) 321,4Mill.Sp./Ej. betrug, ergab sich bei denselben Patienten nach einer sexuellen Karenzzeit von 5-7 Tagen ($\bar{x}$ = 6,8d) eine durchschnittliche Gesamtspermatozoenzahl von 808,7Mill.Sp./Ej. (Tab. 34).

Tab. 34 Gesamtspermatozoenzahl (Mill.Sp./Ej.) bei Polyzoospermie unter Berücksichtigung der sexuellen Karenzzeit (d), Mittelwerte

ZUKERMAN (118) (N=5)	1	5	Karenz (d)
	201	840	Mill.Sp./Ej.
Eigene Untersuchung (N=18)	1,1	6,8	Karenz (d)
	321*	809*	Mill.Sp./Ej.

* $P < 0,0001$

Diese Ergebnisse könnten auf eine Störung des "release mechanism" der Spermatozoen hinweisen, wodurch es bei Polyzoospermie durch eine verspätete Freisetzung der reifen Samenzellen aus den Nebenhoden zur vorzeitigen Alterung der Spermatozoen kommen könnte.

Inwieweit eine durch Untersuchungen von MEYHÖFER (49) bzw. VOGT und Mitarbeiter (104) nachgewiesene Verringerung der Spermatozoen-DNS bei Polyzoospermie für diese Reifungsstörung verantwortlich gemacht werden kann, muß durch weitere Untersuchungen geprüft werden.

Wie unsere Untersuchungen gezeigt haben, ist beim Vergleich Polyzoospermie - Normozoospermie (sexuelle Karenz jeweils 5-7 Tage) die Verringerung des aktiven Akrosin (- 75,7%) deutlich größer als die des Proakrosin (- 42,8%). Von besonderem Interesse waren daher Untersuchungen bezüglich eines kürzlich von TSCHESCHE und Mitarbeiter (102) beschriebenen intraakrosomalen Akrosininhibitors.

Es zeigt sich nämlich, daß bei fast allen Polyzoospermiepatienten der intraakrosmale Akrosininhibitor nicht oder nur in Spuren nachweisbar war (Publikation in Vorbereitung).

Möglichlicherweise findet bei Polyzoospermie, während der verlängerten Karenzzeit, durch die aggressive proteolytische Wirkung des Akrosin (vor der die äußere akrosomale Membran und ebenfalls die Zellwand, aus Ermangelung eines intraakrosomalen Akrosinhemmstoffs, nicht geschützt werden kann), eine fortschreitende Zerstörung des Akrosoms bereits vor der Akrosom-Reaktion statt, die zu einem Verlust intraakrosomaler Enzyme führt.

Der Verlust intraakrosomaler Enzyme könnte die Ursache für eine Störung des Kapazitationsvorganges darstellen, wodurch dieser spezifische Reifungsprozeß der Spermatozoen post cohabitationem nicht mehr stattfindet.

Unterstrichen wird dies durch die Untersuchungsergebnisse von SCHILL (unveröffentlicht), der feststellte, daß die Akrosom-Reaktion, durch die der Kapazitationsvorgang beendet wird, bei Po-

lyzoospermie innerhalb der normalen Zeitspanne von 1-6h nicht abläuft. Dies bedeutet, daß den morphologisch intakt erscheinenden Spermatozoen von Männern mit Polyzoospermie die Fähigkeit zur Fertilisation verlorengegangen ist, da eine Penetration der Eizelle ohne Induktion der akrosomalen Reaktion nicht möglich ist.

Einmal mehr zeigte sich die Notwendigkeit einer standardisierten sexuellen Karenzzeit für die Untersuchung verschiedener spermatologischer Parameter, denn Alterungsprozesse an den Spermatozoen scheinen einen nicht unwesentlichen Einfluß auf die akrosomale Funktion bei Polyzoospermie zu haben.

Zusammenfassend weisen die Ergebnisse der vorliegenden Studie auf eine Störung des Akrosin-Akrosininhibitor-Systems bei Patienten mit Polyzoospermie hin.

Die ätiopathogentische Bedeutung eines funktionell defekten Akrosoms für die beobachtete Infertilität beim Vorliegen einer Polyzoospermie kann damit erstmals nachgewiesen werden.

Die Hypothese eines multifaktoriellen Geschehens als Ursache für die eingeschränkte Fertilität bei Patienten mit Polyzoospermie wird durch den Nachweis einer erniedrigten Akrosinaktivität (und deren Konsequenz für die Fertilisationskapazität von Patienten mit erhöhten Spermatozoenkonzentrationen) in Zweifel gezogen.

Untersuchungen an denselben Patienten zeigten, über einen mehrere Jahre dauernden Beobachtungszeitraum hinweg, eine konstant erniedrigte Proteinaseaktivität des Penetrationsenzym Akrosin bei einer über die Norm erhöhten Spermatozoenkonzentration.

Der durch Kontrolluntersuchungen reproduzierbare Befund einer Polyzoospermie muß also in Zukunft als pathologischer Befund gewertet werden.

E. Zusammenfassung

Die Polyzoospermie mit einer Spermatozoenkonzentration > 250 Mill.Sp./ml führt zu einer Beeinträchtigung der Zeugungsfähigkeit. Die Ursache der zugrundeliegenden Störung ist bisher unbekannt.

Die im Rahmen der erweiterten Fertilitätsdiagnostik durchgeführte Bestimmung der intraakrosomalen Enzymausstattung menschlicher Spermatozoen lenkte die Aufmerksamkeit auf das Trypsin-ähnliche Akrosin, das das Schlüsselenzym für die Penetration der reifen Samenzelle durch die Zona pellucida der Eizelle beim Befruchtungsvorgang darstellt.

Vorläufige Untersuchungen an zwei Patienten mit Polyzoospermie zeigten, daß die Akrosinaktivität der Spermatozoen gegenüber Spermatozoen aus normalen Ejakulaten deutlich erniedrigt war.

Ziel der vorliegenden Studie war es daher, bei einer größeren Gruppe von Polyzoospermiepatienten Spermatozoen und Seminalplasma mit Hilfe physikalischer, biochemischer und radio-immunologischer Methoden zu untersuchen und mit einem Kontrollkollektiv zu vergleichen.

Die Bestimmung der quantitativen Akrosinaktivität erfolgte spektrophotometrisch mit Unterscheidung des aktiven Enzyms, des Proakrosinanteils und der Gesamtakrosinaktivität.

Zur Untersuchung kamen 35 Patienten mit Polyzoospermie ($\bar{x} = 309,8$ Mill.Sp./ml) und 50 Patienten aus der andrologischen Ambulanz mit Normozoospermie ($\bar{x} = 85,6$ Mill.Sp./ml). Bei der Polyzoospermie fiel eine beträchtliche Abnahme (-62,3%) der Gesamtakrosinaktivität gegenüber den Spermatozoen der Kontrollgruppe auf. Der prozentuale Anteil des Proakrosin an der Gesamtakrosinaktivität war bei Polyzoospermie (78,8%) höher als bei Normozoospermie (71,1%).

Für alle 35 Patienten mit Polyzoospermie war der Befund einer über die Norm erhöhten Spermatozoenkonzentration in einem Be-

obachtungszeitraum von mindestens 2 Jahren durch Kontrolluntersuchungen objektivierbar, bei 7 Patienten aus dieser Gruppe konnten spermatologische Befunde und akrosomale Akrosinaktivität mit den Ergebnissen einer 2-4 Jahre zurückliegenden Untersuchung verglichen werden.

Die in einem mittleren Zeitintervall von 2,7 Jahren gefundenen Spermaparameter bei Polyzoospermie waren bei gleicher sexueller Karenzzeit konstant, die Akrosinaktivität war, auch individuell reproduzierbar, signifikant gegenüber Normozoospermie erniedrigt.

Dieser Hinweis auf eine relativ homogene Population in der Polyzoospermiegruppe wird durch die Häufigkeitsverteilung der Gesamtakrosinaktivitäten bestätigt. Der Verlauf der Verteilungskurven ist für die Polyzoospermie ebenso wie für das Kontrollkollektiv fast symmetrisch, mit einem Maximum über dem Median der Enzymaktivitätswerte.

Um zu prüfen, ob durch eine kurze Karenzzeit die erniedrigte Enzymaktivität des Akrosin normalisiert werden könnte, wurden bei insgesamt 18 Polyzoospermiepatienten innerhalb einer Woche zwei Samenanalysen durchgeführt, mit einer mittleren sexuellen Karenz von 6,8 und 1,1 Tagen.

Die Verringerung der Gesamtakrosinaktivität (- 37,9%) bei der Polyzoospermiegruppe war auch mit kurzer sexueller Karenz im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant, obwohl sich die Enzymaktivität insgesamt erhöht hatte. Die Proakrosinaktivität war nicht signifikant verändert. Dies läßt vermuten, daß die Freisetzung des aktiven Akrosin aus seiner Proenzymform bei Polyzoospermie gestört ist, weil ein entsprechendes "Converting enzyme" hierfür fehlt.

Eine durch Polyzoospermie bedingte Sub- bzw. Infertilität war durch die Untersuchung der Schwangerschaftsraten beider Gruppen verifizierbar. Bei Normozoospermie war es in einem Zeitraum von 2,8 Jahren seit bestehendem Kinderwunsch in 63% der Ehen zu Schwangerschaften gekommen, damit lag die Graviditätsrate um

mehr als 100% über den Zahlen bei Polyzoospermie (29%), obwohl hier bereits seit durchschnittlich 4,3 Jahren Kinderwunsch bestanden hatte. Mögliche Sterilitätsfaktoren bei der Ehefrau konnten durch eine komplette Fertilitätsdiagnostik ausgeschlossen werden. Bei immerhin 71% der untersuchten verheirateten Polyzoospermiepatienten bestand somit eine primäre Ehesterilität, deren Ursache beim männlichen Partner zu suchen war.

Auffallend hoch war die Zahl der Frühaborte bei Polyzoospermie. Bezieht man die Zahl der Fehlgeburten auf die Zahl der Schwangerschaften, so ergibt sich eine Abortrate von 64%.

Der Vergleich mit Normozoospermie zeigte in Relation zur Schwangerschaftsrate eine deutlich niedrigere Fehlgeburtenrate (15%).

Die Ergebnisse der Akrosinaktivitätsbestimmung bei Polyzoospermie und Normozoospermie legen den Schluß nahe, daß die Ursache der bei Polyzoospermie häufig beobachteten Infertilität in einer verringerten proteolytischen Aktivität des für den Befruchtungsvorgang notwendigen Zona-Penetrationsenzym Akrosin liegt. Möglicherweise findet bei Polyzoospermie durch die aggressive proteolytische Wirkung des Akrosin eine fortschreitende Zerstörung des Akrosoms statt, die zu einem Verlust intraakrosomaler Enzyme führt. Für diese These sprechen 2 weitere Untersuchungsergebnisse:

1. Der intraakrosomale Akrosininhibitor, dem eine Schutzfunktion für die Strukturproteine des Akrosoms zugeschrieben wird, ist bei fast allen untersuchten Polyzoospermiepatienten nicht, oder nur in Spuren nachweisbar.
2. Die Akrosom-Reaktion läuft bei Polyzoospermie innerhalb der normalen Zeitspanne von 1-6h nicht ab. Dies bedeutet, daß den morphologisch intakt erscheinenden Spermatozoen bei Polyzoospermie die Fähigkeit zur Fertilisation verloren gegangen ist, da eine Penetration der Eihüllen ohne Induktion der akrosomalen Reaktion nicht möglich ist.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weisen darauf hin, daß

eine Störung des Akrosin-Akrosininhibitor-Systems bei der Polyzoospermie ätiopathogentisch von Bedeutung ist. Es kann erstmals gezeigt werden, daß die Ursache der Infertilität bei Polyzoospermie ein funktionell defektes Akrosom ist.

Der durch Kontrolluntersuchungen reproduzierbare Befund einer Polyzoospermie, im andrologischen Patientengut immerhin rund 4% der Fälle, muß also in Zukunft als pathologischer Befund eingeschätzt werden.

Nature 168, 697 (1951)

- (12) CHANG, M.C.: Hormonal regulation of sperm capacitation
In: RASPE, G. (Hrsg.): Advances in the Biosciences 4.
Mechanism Involved in Conception, S. 13
Pergamon Press/Vieweg, Braunschweig 1970
- (13) CÖRLIN, R., WOLBURG, H.: Bemerkungen zur Globozoospermie
Fortschritte der Fertilitätsforschung XII, S. 105-111
Grosse Verlag, Berlin 1984
- (14) CONRAD, K., BUCKLEY, J., STAMBAUGH, R.: Studies on the nature of the block to polyspermy in rabbit ova
J. Reprod. Fert. 27, 133-135 (1971)
- (15) DIETL, T., KRUCK, J., SCHILL, W.-B., FRITZ, H.: Localization of Seminal Plasma Proteinase Inhibitors in Human Spermatozoa as Revealed by the Indirekt Immunofluorescence Technique
HOPPE-SEYLER'S Z. Physiol. Chem. 357, 1333-1337 (1976)
- (16) DOEPFMER, R.: Die Bedeutung der absoluten Polyspermie für die Ätiologie einer sterilen Ehe und gehäufte Aborte
Münchener Medizinische Wochenschrift 17, 794-797 (1962)
- (17) DOEPFMER, R.: Die klinische Bedeutung der absoluten, der partiellen (einseitigen) und der relativen Polyspermie für die Pathogenese der männlichen Infertilität
Arch. Klin. exp. Derm. 215, 246-260 (1962)
- (18) ELIASSON, R., HELLINGA, G., LÜBKE, F., MEYHÖFER, W., NIEMANN, H., STEENO, O., SCHIRREN, C.: Empfehlungen zur Nomenklatur in der Andrologie
Androl. 2, 186-187 (1970)
- (19) FAWCETT, D.W.: The mammalian spermatozoon
Developmental Biology 44, 394-436 (1975)
- (20) FLECHON, J.E., HUNEAU, D., BROWN, C.R. und HARRISON, R.A.P.: Acrosomal disaggregation after the aösosome reaction: is acrosin involved? Abstract 8. Third Franco-British Meeting of the Society for the Study of Fertility and la Société Nationale pour l'étude de la Sterilité et de la Fécondité
Chateau de Rotoirs, Gaillon, France 14.-16. December 1979
- (21) FREISCHEM, C.W., GOLDMANN, D.B., HANKER, J.P., SCHNEIDER, H.P.G. NIESCHLAG, E.: Charakteristika der Fertilität des Mannes
Dtsch. med. Wschr. 107, 486-491 (1982)

- (32) HOLSTEIN, A.F., SCHIRREN, C.G., SCHIRREN, C., MAUSS, J.:
Rundköpfige Spermatozoen: eine Ursache der Infertilität des
Mannes
Dtsch. med. Wschr. 98, 61-62 (1973)
- (33) HOMONNAI, Z.T., PAZ, G., WEISS, J.N., DAVID, M.P.: Quality
of Semen Obtained from 627 Fertile Men
International Journal of Andrology 3, 217-228 (1980)
- (34) HOMONNAI, Z.T., PAZ, G.F., WEISS, J.N., DAVID, M.P.:
Relation between Semen Quality and Fate of Pregnancy: Re-
trospective Study on 534 Pregnancies
International Journal of Andrology 3, 574-584 (1980)
- (35) HORNSTEIN, O.: Zur Klinik und Therapie der absoluten und
relativen Polyspermie
In: FIKENTSCHER, R. (Hrsg.): Beiträge zur Fertilität und
Sterilität V, S. 31-38
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1968
- (36) JOEL, C.A.: Studien am menschlichen Sperma, 2. Aufl.,
S. 63-67
Schwabe & Co., Basel 1953
- (37) JOEL, C.A.: New Etiologic Aspects of Habitual Abortion and
Infertility, with Special Reference to the Male Factor:
Fertil. Steril. 17, 374-380 (1966)
- (38) JOEL, C.A.: Die Hyperzoospermie
Méd. et Hyg. 27, 1354-1355 (1969)
- (39) JOEL, C.A.: Pathological Semen as a Factor in Abortion and
Infertility
In: JOEL, C.A. (Hrsg.): Fertility Disturbances in Men and
Women. A Textbook with Special Reference to Etiology, Dia-
gnosis and Treatment, S. 496-507
S. Karger, Basel 1971
- (40) KADEN, R.: Allgemeine Pathologie der Sexualfunktionen,
S. 53-54
Deutscher Ärzte Verlag 1980
- (41) MCLEOD, J.: Semen Quality in One Thousand Men of Known
Fertility and in Eight Hundred Cases of Infertile Marriage
Fertil. Steril. 2, 115-139 (1951)
- (42) MCLEOD, J., GOLD, R.Z.: The male factor in fertility and
infertility. V. Effect of continence on semen quality
Fertil. Steril. 3, 297 (1952)

- (43) MCLEOD, J., GOLD, R.Z.: The Male Factor in Fertility and Infertility. IX. Semen Quality in Relation to Accidents of Pregnancy
Fertil. Steril. 8, 36-49 (1957)
- (44) LUDVIK, W.: Andrologie, Eine Einführung, S. 51-67
Thieme Verlag, Stuttgart 1976
- (45) LÜBKE, F.: Die Bedeutung der spermatologischen Befunde in der Diagnostik der sterilen Ehe
In: FIKENTSCHER, R. (Hrsg.): Beiträge zur Fertilität und Sterilität V, S. 62-68
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1968
- (46) MANN, T. LUTWAK-MANN, C.: Biochemical aspects of aging in spermatozoa in relation to motility and fertilizing ability
In: BLANDAU, R.J. (Hrsg.): Aging Gametes, S. 122-150
Karger, Basel 1975
- (47) MAUSS, J., BÖRSCH, G., TOROK, L.: Differential Diagnosis of Low or Absent Seminal Fructose in Man
Fertil. Steril. 25, 411-415 (1974)
- (48) METZ, C.B., SEIGUER, A.C., CASTRO, A.E.: Inhibition of the cumulus dispersing and hyaluronidase activities of sperm by heterologous and isologous antibodies (36551)
Pro.Soc.Exp.Biol.Med. 140, 776-781 (1972)
- (49) MEYHÖFER, W.: Mikrospektrophotometrische Messungen des Nukleinsäuregehaltes von Spermien fertiler und infertiler Männer
Arch. clin. exp. Derm. 216, 556-614 (1963)
- (50) MEYHÖFER, W.: Desoxyribonukleinsäurebestimmung und klinische Fertilitätsdiagnostik. Neue Ergebnisse der Andrologie, S. 51-55
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1965
- (51) MOHSENIAN, M., SYNER, F.N., MOGHISSI, K.S.: A study of sperm acrosin in patients with unexplained infertility
Fertil. Steril. 37, 223-229 (1982)
- (52) MOON, K.H., BUNGE, R.G.: Observations on the biochemistry of human semen. I. Fructose
Fertil. Steril. 19, 186-191 (1968)
- (53) MORTIMER, D., TEMPLETON, A.A., LENTON, E.A. and COLEMAN, R.A.: Semen Analysis Parameters and Their Interrelationships in Suspected Infertile Men

- Arch. Androl. 8, 165-171 (1982)
- (54) NAKAMURA, R.M., SAGA, M., ZANEVELD, L.J.D., SCHUMACHER, G.F.B. (1975): zitiert bei SCHILL, W.-B. (75)
- (55) NIENDORF, F.: Polyspermie und Spontanabort
Gynaecologia 158, 35-41 (1964)
- (56) NIERMANN, H.: Ejakulat und sexuelle Karenz
Z. Haut- u. Geschl.-kr. 36, 44-48 (1964)
- (57) PALM, S. FRITZ, H.: Components of the kallikrein-kinin system in human midcycle cervical mucus and seminal plasma. In: HABERLAND, G.L., ROHAN, J.W., SCHIRREN, C. and HUBER, P. (Hrsg.): "Kininogenases. Kallikrein, 2nd Symposium on Physiological Properties and Pharmacological Rational. Reproduction", S. 17-21
Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1975
- (58) POLAKOSKI, K.L. und PARRISH, R.F.: Boars acrosin: Purification and preliminary activation studies of proacrosin isolated from ejaculated boar sperm
J. Biol. Chem. 252, 1888-1894 (1977)
- (59) POLAKOSKI, K.L., ZAHLER, W.L., PAULSON, J.D.: Demonstration of Proacrosin and Quantitation of Acrosin in Ejaculated Human Spermatozoa
Fertil. Steril. 28, 668-670 (1977)
- (60) RÄTZ, K.-H., MATTHEUS, A.: Beziehungen zwischen Polyspermie und Fehlgeburt
Androl. 2, 137-145 (1970)
- (61) RAFFI, R.O., MOGHISSI, K.S., SYNER, F.N.: Acrosin Activity of Morphologically Normal and Abnormal Sperm
Fertil. Steril. 28, 298 (1977)
- (62) REHAN, N.-E., SOBRERO, A.J., FERTIG, J.W.: The Semen of Fertile Men: Statistical Analysis of 1300 Men
Fertil. Steril. 26, 492-502 (1975)
- (63) REINEKE, W.: Korrelationsstatistische Untersuchungen über die diagnostische Bedeutung der Sperma-Glukose
Med. Diss., Freiburg 1974
- (64) RJOSK, H.-K., SCHILL, W.-B.: Serum prolactin in male infertility
Androl. 11, 197-304, (1979)
- (65) ROGERS, B.J., VAN CAMPEN, H., UENO, M., LAMBERT, H.,

- BRONSON, R., HALE, R.: Analysis of human spermatozoal fertilizing ability using zona-free ova
Fertil. Steril. 32, 664-670 (1979)
- (66) MCRORIE, R.A., TURNER, R.B., BRADFORD, M.M.: Acrolysin, the aminoproteinase catalyzing the initial conversion of proacrosin in mammalian fertilization
Biochem. Biophys. Res. Commun. 71, 492-498 (1976)
- (67) RÜMKE, P., HELLINGA, G.: Autoantibodies against spermatozoa in steril men
Amer. J. clin. Path. 32, 357 (1959)
- (68) RÜMKE, P., VAN AMSTEL, N., MESSER, E.N., BEZEMER, P.D.: Prognosis of Fertility of Men with Sperm Agglutinins in the Serum
Fertil. Steril. 25, 393-398 (1974)
- (69) Schiessler, H., ARNOLD, M., FRITZ, H.: Characterization of two proteinase inhibitors from human seminal plasma and spermatozoa
In: FRITZ, H., TSCHESCHE, H., GREENE, L.J., TRUSCHEIT, E., (Hrsg.): *Bayer Symposium V "Proteinase inhibitors"*, S.147-155
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1974
- (70) SCHILL, W.-B.: Acrosin Activity in Human Spermatozoa: Methodological Investigations
Arch. Dermatolog. Forschung 248, 257-273 (1973)
- (71) SCHILL, W.-B.: Quantitative Determination of Acrosin Activity in Human Spermatozoa
Fertil. Steril. 25, 703-712 (1974)
- (72) SCHILL, W.-B.: Die Bedeutung proteolytischer Spermaenzyme für die Fertilität
Hautarzt 26, 514-523 (1975)
- (73) SCHILL, W.-B.: Fructosebestimmung im Spermaplasma, Aussage, differentialdiagnostische Bedeutung und praktische Hinweise
Medizinische Klinik 71, 1031-1041 (1976)
- (74) SCHILL, W.-B.: Acrosin activity in human semen
In: HAFEZ, E.S.E.: *"Human Semen and Fertility Regulation in Men"*, S. 217-227
Mosby, St. Louis 1976
- (75) SCHILL, W.-B.: Biochemie und Funktion des Akrosin und seiner Inhibitoren beim Fortpflanzungsvorgang mit besonderer Berücksichtigung der klinischen Bedeutung

- In: SCHIRREN, C. (Hrsg.): Proteinasen und Proteinaseinhibitoren beim Menschen, Fortschritte der Andrologie V, S. 1-44
Grosse Verlag, Berlin 1976
- (76) SCHILL, W.-B.: Zur Problematik der männlichen Antikonzeption. Teil 1: Physiologische Grundlagen, Antikonzeption beim Mann (mechanisches Verfahren, medikamentöse Antikonzeption)
Fortschr. Med. 96, 1447-1451 (1978)
- (77) SCHILL, W.-B.: Contraception by acrosomal Proteinase Inhibitors
In: CUNNINGHAM G.R., SCHILL, W.-B. and HAFEZ, E.S.E. (Hrsg.): Regulation of male Fertility, Clinics in Andrology, Vol. 5, S. 151-164
Martinus Nijhoff Publishers, The Hague-Boston-London 1980
- (78) SCHILL, W.-B.: Acrosin and seminal plasma proteinase inhibitors in the diagnostic workup of male infertility
In: INSLER, V., BETTENDORF, G. (Hrsg.): Advances in Diagnosis and Treatment of Infertility, S. 323-337
Elsevier, North Holland 1981
- (79) SCHILL, W.-B.: Acrosin and proteinase inhibitors
In: ADIMOELJA, F.X.A., KARUNDENG, E. (Hrsg.): Andrologie in Perspective, S. 194-202
P.T. Kenrose Indonesia, Denpasar 1983
- (80) SCHILL, W.-B., WOLFF, H.H.: Kombinierte biochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen an Kryosperma zur Frage der Lokalisation der Akrosinaktivität
30. Tagung der Dtsch. Dermatolog. Ges., Graz, 1974
- (81) SCHILL, W.-B., WOLFF, H.H.: Ultrastructure of human sperm acrosome and determination of acrosin activity under conditions of semen preservation
Int. J. Fertil. 19, 217-223 (1974)
- (82) SCHILL, W.-B., HABERLAND, G.L.: Wirkungen von verschiedenen Komponenten des Kallikrein-Kinin Systems auf die Spermatozoen-Motilität in vitro
Klinische Wschr. 53, 73-79 (1975)
- (83) SCHILL, W.-B., DASILVA, M.: Results of Spermatograms Obtained Close to Conception
Fortschritte der Andrologie VIII, S. 27-38
Grosse Verlag, Berlin 1983
- (84) SCHILL, W.-B., FEIFEL, M., FRITZ, H.: Acid Extraction of Acrosin from Human Spermatozoa Pretreated by Different Physicochemical Methods

Arch. Dermatol. Res. 273, 273-285 (1982)

- (85) SCHILL, W.-B., WALLNER, O., PALM, S., FRITZ, H.:
Stimulation of sperm motility and sperm migration in cervical mucus by kinins
In: HAFEZ, E.S.E.: "Human Semen and Fertility Regulation in Men", S. 442-451
Mosby, St. Louis 1976
- (86) SCHILL, W.-B., PREISSLER, G., DITTMANN, B., MÜLLER, W.P.:
Effect of pancreatic kallikrein, sperm acrosin and high molecular weight (HMW) kininogen on cervical mucus penetration ability of seminal plasma-free human spermatozoa
In: FUJII, S., MORIYA, H., SUZUKI, T. (Hrsg.): Kinins-II. Systemic Proteases and Cellular Functions. Vol. 120B, S. 305-310
Plenum, New York 1979
- (87) SCHILL, W.-B., HEIMBURGER, N., SCHIESSLER, H., STOLLA, R., FRITZ, H.: Reversible attachment and localization of the acid-stable seminal plasma acrosin-trypsininhibitors on boar spermatozoa as revealed by the indirect immunofluorescent staining technique
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 356, 1473-1476 (1975)
- (88) SCHIRREN, C.: Praktische Andrologie, 2. Auflage
Karger Verlag, Basel-München-Paris-London-New York-Sydney 1982
- (89) SCHIRREN, C., EWEIS, A.: Akrosinaktivität in menschlichen Spermatozoen und Spermatozoendichte im Ejakulat
Androl. 5, 81-83 (1973)
- (90) SCHIRREN, C., KRAATZ, H.P.: Untersuchungen zur Akrosin- und Humanspermatrypsininhibitoraktivität im menschlichen Sperma. I. Beziehungen zur Spermatozoendichte
Androl. 8, 249-254 (1976)
- (91) SCHIRREN, C., LAUDAHN, G., EWEIS, A., HEINZE, I.: Morphologische und biochemische Untersuchungen im menschlichen Sperma: Akrosom-Defekte, Akrosinaktivität und Humansperma-Inhibitor-Aktivität
Z. Hautkr. 49, 5-8 (1974)
- (92) SCHIRREN, C.G.sen., HOLSTEIN, A.F., SCHIRREN, C.: Über die Morphogenese rundköpfiger Spermatozoen des Menschen
Androl. 3, 117-125 (1971)
- (93) SCHLEUNING, W.-D., HELL, R. und FRITZ, H.: Multiple forms of human acrosin: Isolation and properties

- Hoppe-Seylers's Z. Physiol. Chem. 357, 855-865 (1976)
- (94) SCHUMACHER, G.F.B., ZANEVELD, L.J.D.: Proteinase inhibitors in human cervical mucus and their in vivo interaction with human acrosin
In: FRITZ, H., TSCHESCHE, H., GREENE, L.J., TRUSCHEIT, E. (Hrsg.): Bayer Symposium V. "Proteinase inhibitors", S. 178-186
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1974
- (95) SILLO-SEIDL, G.: Aufzeichnungen über Hyperspermie und Schwangerschaft
Derm. Wschr. 153, 1191-1194 (1967)
- (96) SINGER, R., SAGIV, M., BARNET, M., ALLALOUF, D., LÄNDAU, B., SEGENREICH, E., SERVADIO, C.: High sperm Densities and the Quality of Semen
Arch. Androl. 3, 197-200 (1979)
- (97) SOBRERO, A.J., REHAN, N.-E.: The Semen of Fertile Men. II. Semen Characteristics of 100 Fertile Men
Fertil. Steril. 26, 1048-1056 (1975)
- (98) SOUPART, P., STRONG, P.A.: Ultrastructural observations on human oocytes fertilized in vitro
Fertil. Steril. 25, 11-44 (1974)
- (99) STAMBAUGH, R., BRACKETT, B.G., MASTROIANNI, L.: Inhibition of in vitro fertilization of rabbit ova by trypsin inhibitors
Biol. Reprod. 1, 223-227 (1969)
- (100) STURDE, H.-C., BÖHM, K., GLOWANIA, H.J.: Ejakulatbefunde bei jungen (gesunden) Männern
Androl. 3, 127-130 (1971)
- (101) TRAUTSCHOLD, I., WERLE, E., SCHWEITZER, G.: Kalikrein
In: BERGMAYER, H.U. (Hrsg.): Methoden der enzymatischen Analyse, S. 1011-1020
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1970
- (102) TSCHESCHE, H., WITTIG, R., DECKER, G., MÜLLER-ESTERL, W., FRITZ, H.: A New Akrosin Inhibitor from Boar Spermatozoa
Eur. J. Biochem. 126, 99-104 (1982)
- (103) VACQUIER, U.D., TEGNER, J.M., EPEL, D.: Protease activity establishes the block against polyspermy in sea urchin eggs
Nature 240, 352-353 (1972)

- (104) VOGT, H.-J., SCHILL, W.-B., MENKEN, Th.: Impulszytophotometrische Untersuchungen bei Polyzoospermie
In: Fortschritte der Fertilitätsforschung XII, S. 130-133
Grosse Verlag, Berlin 1984
- (105) WENDT, V., LEIDL, W., SCHILL, W.-B.: Methodische Untersuchungen zur Gelatinolyse durch Spermien
In: Fortschritte der Fertilitätsforschung III, S. 181-188
Grosse Verlag, Berlin 1975
- (106) WILLIAMS, W.L.: Biochemistry of capacitation of spermatozoa
In: MOGHISSI, K.S., HAFEZ, E.S.E. (Hrsg.): Mammalian Fertilization and Implantation, S. 19-53
Thomas, Springfield/III 1972
- (107) WINKLER, K.: Dermatologie, Ein lexikalisches Repertorium, 3. Auflage, S. 188
Walter de Gruyter Verlag, Berlin-New York 1978
- (108) WOLFF, H.H., SCHILL, W.-B., MORITZ, P.: Rundköpfige Spermatozoen: ein seltener andrologischer Befund ("Kugelkopfspermatozoen", "Globozoospermie")
Hautarzt 27, 111-116 (1976)
- (109) YANG, S.-L., ZANEVELD, L.J.D., SCHUMACHER, G.F.B.: Effect of serum proteinase inhibitors on fertilizing capacity of rabbit spermatozoa
Fertil. Steril. 27, 577-581 (1976)
- (110) ZANEVELD, L.J.D.: Sperm enzyme inhibitors as antifertility agents
In: HAFEZ, E.S.E. (Hrsg.): Human Semen and Fertility Regulation in Men, S. 570-582
Mosby, St. Louis, Miss./USA 1976
- (111) ZANEVELD, L.J.D., WILLIAMS, W.L.: A sperm enzyme that disperses the corona radiata and its inhibition by decapacitation factor
Biol. Reprod. 2, 263-368 (1970)
- (112) ZANEVELD, L.J.D., DRAGOJE, B.M., SCHUMACHER, G.F.B.: Acrosomal proteinase and proteinase inhibitor of human spermatozoa
Science 177, 702-703 (1972)
- (113) ZANEVELD, L.J.D., SCHUMACHER, G.F.B.: Kapazitation und Fertilisation
In: KAISER, R., SCHUMACHER, G.F.B. (Hrsg.): Menschliche Fortpflanzung. Fertilität - Sterilität - Kontrazeption, Kap. 12, S. 113-120

Thieme Verlag, Stuttgart-New York 1981

- (114) ZANEVELD, L.J.D., ROBERTSON, R.T., WILLIAMS, W.L.:
Synthetic enzyme inhibitors as antifertility agents
FEBS Letters 11, 345-347 (1970)
- (115) ZANEVELD, L.J.D., POLAKOSKI, K.L., ROBERTSON, R.T.,
WILLIAMS, W.L.: Trypsin inhibitors and fertilization
In: FRITZ, H., TSCHESCHE, H.: "Proc. Int. Res. Conf.
Proteinase Inhibitors, Munich, Nov. 1970", S. 236-244
Walter de Gruyter Verlag, Berlin-New York 1971
- (116) ZANEVELD, L.J.D., ROBERTSON, R.T., KESSLER, M., WILLIAMS,
W.L.: Inhibition of fertilization in vivo by pancreatic
and seminal plasma trypsin inhibitors.
J. Reprod. Fertil. 25, 387-392 (1971)
- (117) ZIMMERMANN, H.: Die Polyspermie des Mannes, Leipziger
Erfahrungen an 62 Fällen
Derm. Wschr. 151, 44-52 (1965)
- (118) ZUKERMAN, Z., ELTES, F., TADIR, Y., REICHART, M., OVADIA,
J., BARTOOV, B.: Incomplete sperm release, a possible me-
chanism in the etiology of polyzoospermia
J. Androl. 6, 124 (1985)

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. W.-B. Schill danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas und die stets freundliche Beratung und Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt Frau M. Feifel für die Hilfe bei der Durchführung der Akrosinaktivitätsmessungen.

Schließlich möchte ich mich noch bei den medizinisch-technischen Assistentinnen der Andrologischen Abteilung der Dermatologischen Klinik der Universität München für die Durchführung der spermatischen Untersuchungen bedanken.

LEBENS LAUF

Am 28. Februar 1954 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Georg Schmidt und seiner Ehefrau Barbara, geb. Deubzer, in Eschenbach i.d. Opf. geboren.

Nach 4-jähriger Volksschulzeit in Eschenbach besuchte ich von 1964 an das Mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium Eschenbach. Hier legte ich im Mai 1973 das Abitur ab.

Nach Ableistung eines 16-monatigen Krankenpflegedienstes auf der Intensivstation der Neurochirurgischen Universitätsklinik Erlangen begann ich im Wintersemester 1974/75 mit dem Studium der Physik an der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Im Wintersemester 1977/78 erhielt ich die Zulassung zum Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Hier bestand ich im Sommersemester 1982 den zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Das klinische Jahr absolvierte ich in der II. Chirurgischen Klinik des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing, in der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München und in der III. Medizinischen Klinik der Universität München im Klinikum Großhadern.

Nach Abschluß des dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung im Oktober 1983 erhielt ich im November 1983 die Approbation als Arzt.

Im Wintersemester 1983/84 belegte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München den Studiengang Promotion. Seit April 1984 bin ich als Assistenzarzt in der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Moosburg a.d. Isar tätig. Seit April 1980 bin ich mit meiner Frau Inge, geb. Scharf verheiratet, unsere Tochter Bettina wurde im Juli 1982 geboren.

